

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G.-A. Martini

Einfluß einiger Choleretika auf Volumen und Inhaltstoffe der Galle beim Menschen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von
Friedrich Graf zu Eulenburg
aus Bielefeld

Marburg 1976

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G.-A. Martini

Einfluß einiger Choleretika auf Volumen und Inhaltstoffe der Galle beim Menschen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von
Friedrich Graf zu Eulenburg
aus Bielefeld

Marburg 1976

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 26.3.76
gedruckt mit Genemigung des Fachbereichs

Dekan: Prof.Dr.med.Oepen
Referent: Prof.Dr.med.Ch.Bode
Coreferent: Prof.Dr.med.C.Maccarrat



1. Einleitung

2. Methoden

2.1 Versuchstiere

2.2 Gallenblase, -gang und -drüse

Einfluß einiger Choleretika auf Volumen

und Inhaltstoffe der Galle beim Menschen.

3. Ergebnisse

3.1 Versuchstiere

3.2 Wirkung der Choleretika auf die Gallenblase

3.3 Wirkung der Choleretika auf den Gallengang

3.4 Wirkung der Choleretika auf die Gallenblase

3.5 Wirkung der Choleretika auf den Gallengang

3.6 Wirkung der Choleretika auf die Gallenblase

4. Diskussion

4.1 Wirkung der Choleretika

4.2 Wirkung der Choleretika auf den Gallengang

4.3 Wirkung der Choleretika

4.4 Wirkung der Choleretika auf die Gallenblase

4.5 Wirkung der Choleretika auf den Gallengang

4.6 Wirkung der Choleretika

4.7 Wirkung der Choleretika

4.8 Wirkung der Choleretika auf die Gallenblase

4.9 Wirkung der Choleretika auf den Gallengang

4.10 Wirkung der Choleretika auf die Gallenblase

4.11 Wirkung der Choleretika auf den Gallengang

4.12 Wirkung der Choleretika auf die Gallenblase

4.13 Wirkung der Choleretika auf den Gallengang

4.14 Wirkung der Choleretika

4.15 Wirkung der Choleretika auf die Gallenblase

4.16 Wirkung der Choleretika

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

7. Verzeichnis der verwendeten Literatur

8. Literatur

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung
2. Methoden
 - 2.1 Patientengut
 - 2.2 Gallensaftgewinnung und Versuchsanordnung
 - 2.3 Medikamente
 - 2.4 Bestimmungsmethoden im Gallensaft
 - 2.5 Materialien
3. Ergebnisse
 - 3.1 Nüchternsekretion
 - 3.2 Gallenfluß und -zusammensetzung nach Gabe von 5 handelsüblichen Choleretika.
 - 3.3 Gallenfluß und -zusammensetzung nach Gabe bekannt wirksamer Choleretika
 - 3.4 Cholagogum-Langzeitversuch
4. Diskussion
 - 4.1 Physiologie der Gallensekretion
 - 4.2 Cholerese bei Erkrankungen der Leber und Gallenwege
 - 4.3 Postoperatives Cholereseverhalten
 - 4.4 Probleme der Wirksamkeitsprüfung von Choleretika
 - 4.5 Basalsekretion
 - 4.6 Gallensekretion unter der Einwirkung 5 handelsüblicher Choleretika
 - 4.7 Wirksame Choleretika und Cholereseverhalten
 - 4.8 Langzeitbeobachtung von Cholagogum
 - 4.9 Angaben anderer Autoren zu den untersuchten Choleretika
 - 4.10 Sinn und Gefahren der therapeutischen Choleresebeeinflussung
5. Zusammenfassung
6. Literaturverzeichnis
7. Verzeichnis der akademischen Lehrer
8. Lebenslauf

1. Einleitung

Die Leber hat neben mehreren anderen eine exkretorische Funktion. Zum einen werden körpereigene (Gallensäuren, Cholesterin, Phospholipide, Bilirubin, Elektrolyte, Aminosäuren, Enzyme, Hormone, Glucose, Kreatinin und Harnstoff, u. a.), zum anderen werden körperfremde Substanzen (Farbstoffe, Antibiotika, u. a.) mit der Galle über den Darm ausgeschieden (21). Auf diese Weise sind die Voraussetzungen für die Elimination wichtiger Substanzen sowie für eine geregelte Verdauung gegeben.

Folgende Faktoren regeln die Cholerese:

a. Gallensäuren

Sie werden von der Leberzelle synthetisiert und aktiv in die Gallenkapillaren ausgeschieden. Wasser und Elektrolyte folgen gemäß dem osmotischen Gefälle und dem elektrochemischen Ausgleich passiv nach (54, 55, 139, 178). Hierbei spielen auch die Gallensäuren, die über den enterohepatischen Kreislauf die Leber erreichen, eine wichtige Rolle (151, 168).

b. Enterohormone

Das für die Cholerese wichtigste unter ihnen ist das Sekretin (10, 65, 173). Der Angriffsort ist das Epithel der Ductus hepatici. Durch aktive Elektrolytsekretion mit passiver Wasserfolge wird die sogenannte Hydrocholerese stimuliert. Die hepatozelluläre Sekretion von Gallensäuren und anderen Stoffen (z. B. Bilirubin) wird nicht beeinflusst. Auch Gastrin (37, 59, 88, 163, 180) sowie Cholezystokinin (59, 79, 92, 178) scheinen eine choleretische Wirkung zu

besitzen.

- c. Leberdurchblutung (7, 29, 31).
- d. Nervale Einflüsse (17, 27, 56, 58, 59, 77, 164).
- e. Druckänderungen in den Gallenwegen (28, 30, 32, 52).

Eine Methode zur genauen quantitativen und qualitativen Analyse des Gallensaftes am Menschen unter physiologischen Bedingungen gibt es nicht. Zur annähernden Messung des Gallenflusses stehen zur Verfügung:

Unblutige Methoden

Die Duodenalsondierung ist die einzige Möglichkeit, Gallensaft auf unblutige Weise zu gewinnen (denkbar ist auch eine Sondierung des Ductus choledochus, die jedoch methodisch schwierig und im Ergebnis kaum exakter wäre). Verschiedene ein-, zwei- oder dreiläufige Sonden wurden entwickelt. Eine "dreiläufige Doppelballonsonde" wurde 1953 von Bartelheimer vorgestellt. Durch einen hinter dem Pylorus liegenden Ballon wird der Zufluß von Magensaft in das Duodenum, durch einen zweiten Ballon im Bereich der Flexura duodenojejunalis der Abfluß des Duodenalinhaltes verhindert. Durch einen kurzen und einen langen Sondenlauf können Magen- bzw. Jejunalinhalt abgesaugt oder Stoffe von außen zugeführt werden. Durch eine dritte Sonde kann der Duodenalinhalt, der sich aus Gallen-, Pankreas- sowie Duodenalsekret zusammensetzt, abgesaugt werden. Bei Reinfusion des Duodenalinhaltes kann der enterohepatische Kreislauf weitgehend geschlossen werden. Nachteile dieses Sondentypes sind eine erhebliche Belästigung des Patienten beim Schlucken sowie die Schwierigkeit

der richtigen Plazierung im Duodenum. Den einfacheren Duodenalsonden haften folgende Fehlermöglichkeiten an:

- a. Außer der Gallenflüssigkeit werden Speichel, Magensaft, Pankreas- und Duodenalsekret gewonnen.
- b. Der saure Magensaft stimuliert die Sekretinsekretion, welche wiederum den Gallen- und Pankreassaftfluß steigert.
- c. Ein unbestimmbarer Teil der Gesamtflüssigkeit fließt in das Jejunum ab.
- d. Der mechanische Sondenreiz kann die Saftproduktion aller Organe des oberen Gastrointestinaltraktes erhöhen (142, 179).
- e. Eine quantitative sowie qualitative Unterscheidung zwischen Lebergalle und Blasengalle ist bei Patienten mit funktionstüchtiger Gallenblase nicht möglich. Erhöhte Bilirubinwerte im Duodenalsaft, die allein auf eine Kontraktion der Gallenblase mit Ausschüttung konzentrierter Gallenflüssigkeit zurückzuführen sind, täuschen eine gesteigerte Bilirubinexkretion der Leber vor. Die Versuche einer Ausschaltung der Gallenblasenfunktion durch Dauerkontraktion mit Hilfe von $MgSO_4$, Hypophysin und CCK ("pharmakologische Cholezystektomie") haben sich als nicht genügend zuverlässig erwiesen (142).

Für die Bartelheimersonde treffen die Fehlermöglichkeiten d. und e. uneingeschränkt zu. Außerdem läßt sich auch eine Vermischung mit Pankreas- und Duodenalsekret nicht vermeiden. Nicht zuletzt kann

bei allen Sonden ein Wechsel zwischen Kontraktion und Erschlaffung des Sphinkter oddi Gallenflußänderungen vortäuschen, die nicht der hepatischen Gallensekretion entsprechen. Relativ gute Ergebnisse liefert die doppelläufige Lagerlöff-Sonde mit kontinuierlicher Absaugung des Magensaftes.

Blutige Methoden

Patienten, bei denen neben einer Cholezystektomie eine Choledochusrevision durchgeführt wird, erhalten postoperativ eine Choledochusdrainage, um einen guten Gallenabfluß zu erzielen, eine gallige Peritonitis zu verhindern und die Gefahr einer Choledochusstenose zu verkleinern. Es gibt gradläufige, t-förmige sowie zusätzlich mit einem Ballon im distalen Choledochus zur gänzlichen Abflußblockade versehene Drainagen. Choledochusdrainagen erlauben eine vollständige Gewinnung der Lebergalle. Vergleiche zeigen, daß zwischen dem einfachen und dem blockierbaren T-Drain praktisch keine wesentlichen Volumendifferenzen bestehen (32, 52, 100, 123, 168). Dennoch erlauben die Choledochusdrainagen keine Reproduktion physiologischer Verhältnisse. Von der normalen Physiologie weichen ab:

- a. Vorangehende Erkrankungen des Patienten, die die Leber- und Gallenwege direkt oder indirekt betreffen.
- b. Das Operationstrauma mit lokalen und systemischen Veränderungen (48, 86, 136, 168). Ebenso sind Narkose sowie intra- und posthepatische Arzneimittelapplikationen zu berücksichtigen. Charakteristische postoperative Veränderungen des Gallenflusses sind die Folge (66, 123, 147, 168).

- c. Je nach Höhe der ableitenden Drainage schwankende Druckverhältnisse in den Gallenwegen.
- d. Vollständige Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes, sofern keine Reinfusion der Galle erfolgt.

Versuche, die erkrankte Leber in ihrer "Entgiftungs- und Reinigungsfunktion" (110) sowie "Verdauungspotenz" (122) zu unterstützen, sind alt. Die Galle selbst ist eines der ältesten Heilmittel (99).

Einer Vielzahl natürlicher Stoffe wird eine galle-treibende Wirkung zugeschrieben (Tomate, Spinat, Brennessel, Sauerkraut, Gurke, Molke (64, 68), Fenchel, Anis, Kümmel, Menthol, Kampher (160), Stabwurz, Gelbwurz, Mariendistel, Sandstrohlblume, gemeines Katzenpfötchen, große Klette, Pfefferminze, Weinraute, Schöllkraut, Schlafmützchen (9, 99, 122, 130), Löwenzahn, Artischocke, Wermut, Lavendel (60, 99, 122), Thymian, Curcuma, Lindenblüten, Schachtelhalm, Rettich, Hanfsamen, Birkenknospen (99), Salat, Spargel, Bohnen, Linsen, Gerste, Zwiebel (64), Mineralwasser (43, 159).

Berücksichtigt man, daß schon bloße Nahrungsaufnahme den Gallenfluß steigert (123, 125, 141), so dürfte der Nachweis des spezifisch choleretischen Effektes schwer zu führen sein. Zudem gibt es eine Vielzahl chemischer Substanzen bzw. Stoffklassen, denen eine choleretische Wirkung eigen sein soll (11, 15, 39, 40, 46, 61, 99, 115, 137, 179). Einzelnen oder in den verschiedensten Kombinationen sind diese Stoffe in einer unüberschaubaren Fülle als Choleretika auf dem Markt. Häufig wurde ihre Wirksamkeit nur im Tierversuch überprüft (3, 16,

25, 36, 39, 40, 61, 64, 95, 122, 130, 137, 160). Oft lag die Dosierung bis zum siebenfachen über der beim Menschen empfohlenen Menge (11, 36, 49, 98, 101). Es ist bekannt, daß sich tierexperimentelle Ergebnisse auf dem Gebiet der Gallensekretion nicht einfach auf den Menschen übertragen lassen (99, 178). Zudem sind erhebliche Unterschiede der Cholereseantwort bei den einzelnen Tierspezies bekannt (3, 84, 99, 139, 173).

Auch die Testung von Choleretika am Menschen wurde häufig mit unzureichenden Methoden durchgeführt. Zum Teil wurde in nicht kontrollierten Untersuchungen ausschließlich das subjektive Befinden der Patienten zur Beurteilung herangezogen (44, 110), was aus verschiedenen Gründen keine verlässlichen Aussagen zuläßt (spontane Besserung, Suggestion, Placeboeffekt) (143).

Meist wurden Duodenalsondierungen durchgeführt, deren Fehlermöglichkeiten oben aufgeführt wurden (9, 36, 46, 60, 97, 109, 112, 142, 179).

Ziel dieser Arbeit war es, fünf handelsübliche Choleretika mit einer geeigneten Methode zur Erfassung des Galle volumens und der Gallenzusammensetzung unter der Fragestellung eines akuten choleretischen Effektes zu untersuchen. Bei einem Medikament wurde ein Langzeitversuch über sechs Tage angeschlossen. Es wird besprochen, worin überhaupt der Sinn einer Choleresebeeinflussung liegen könnte und welche unerwünschten Folgen berücksichtigt werden müssen.

2. Methoden

2.1 Patientengut

Die folgenden Untersuchungen wurden an fünf männlichen und drei weiblichen Patienten durchgeführt. Das Alter lag zwischen 24 und 73 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 55 Jahre. Die wichtigen Daten der Krankengeschichte, Befunde sowie Diagnosen sind aus Tabelle 1 zu ersehen.

Bei den Patienten 1 - 4 bestand unmittelbar vor der Operation ein Ikterus, bei den Patienten 5 - 8 bestand präoperativ kein Ikterus, jedoch sind bei Patient 7 und 8 frühere Ikterusschübe bekannt.

Die Leber betreffende Labordaten sind in Tabelle 2 aufgeführt. Bei allen Patienten wurde intraoperativ eine Choledochuseröffnung mit anschließendem Einlegen einer T-Drainage ohne Ballon vorgenommen.

2.2 Gallensaftgewinnung und Versuchsanordnung

Die Untersuchungen wurden zwischen dem 5. und 9. postoperativen Tag durchgeführt, Untersuchungsbeginn 7.00 Uhr, letzte Mahlzeit am Vorabend. Der ableitende Schenkel der T-Drainage wurde mindestens 2 Stunden vor Untersuchungsbeginn unter das Leberniveau des Patienten gesenkt, um Druckschwankungen in den Gallenwegen vor und während der Untersuchungsperiode zu vermeiden. Reinfusion der Galle wurde nicht vorgenommen. Die Galle wurde während halbstündiger Sammelperioden in Gefäßen aufgefangen, die in Eiswasser 30 cm unterhalb des Leberniveaus standen. Die Gesamtuntersuchung wurde in 3 Nüchternsekretionsperioden (Frak-

TABELLE 1: Anamn. Angaben, Befunde und Diagnosen der untersuchten Patienten (die speziellen anamn. Angaben beziehen sich auf die Erkrankungen im Leber-, Gallenwegs- und Pankreasbereich)

Pat. 1 - 4 mit präop. Verschlubikterus, Pat. 4 - 8 ohne präop. Verschlubikterus

Pat. Nr.	Alter Geschl.	Spez. Anamn. Befunde	Sonst. Vorkrankungen	intraop. Diagnose	Histologie
1	73/m	seit mehreren J. Oberbauchbeschw.; vor einer Wo. heftige Kolik, Ikterus, Schüttelfrost	1950 Lungen- u. Rippenfellentzündung.; seit 1954 Belast.-Dyspnoe; seit 1966 Lebervergrößerung, pathn. BSP	Cholelith. mit Choledochoolith.	chron. gran. u. vernarb. Cholezystis
2	68/m	vor 3 Wo. erstmals Kolik, Erbrechen, Ikterus	seit 1958 Asthma bronch.	Cholelith. mit Choledochoolith.	chron. vernarb. Cholezystis
3	67/m	seit 3 J. rezidiv. Koliken mit Ikterus	-	Cholelith.	teils erosive, teils vernarb. Cholezystis Leber-PE: gering floride sek. Pericholangitis m. zentr. Cholestase
4	24/w	vor 2 1/2 J. Koliken im re. Oberbauch vor 6 Wo. Kolik m. Schüttelfrost, Fieber, Ikterus, jetzt erneute Kolik	-	Choledochoolith.	Leber-PE: akuter Schub einer chron. Cholangitis u. Pericholangitis; frische Netznekrosen, Cholestase, beginn. zirrhotischer Umbau
5	52/w	seit 2 J. rezidiv. Gallenkoliken, kein Ikterus	1926 Appendektomie	Cholelith.	vernarb. Cholezystis

6	73/m	seit 3 Mo. App.- und Gewichtsverlust (5 kg); vor 1 Woche Kolik, Erbrechen	1934 Lungen- und Rippenfellentzündung	Cholelith.	Vernarb. Cholezystis
7	34/w	vor 8 J. Cholezystektomie, seither rezid. Oberbauchbeschw. rechts seit 5 Ja. Schüttelfrost, Fieber, gall. Erbrechen; Rö.: Cholelithus frei, kalkdichte Verschattung im Pankreaskopfber.	-	Chron. Pankreatitis, Papillenstenose	Leber-PE: mäßige Verfettung
8	45/m	seit J. Alkoholabusus, seit 2 J. chronisch rezid. Pankreatitis; seit 6 Mo. Oberbauchbeschw.; faustgr. Tumor im re. Oberbauch; i.-v. Cholangiographie: Gallengänge stark erweitert.	1948 und 1951 Herniotomie beids.	Pseudozyste d. Pankreaskopfes	Vernarb. Pankreatitis

TABELLE 2

Laborwerte der Patienten 1 - 8 im Serum prä- und postoperat.

Pat. Nr.	GOT U/l		GPT U/l		alk.Phos. U/l		Bilirubin mg%	
	prä	post	prä	post	prä	post	prä	post
1	66	19	30	11	900	280	7,5	2,2
2	32	20	34	30	280	160	3,1	0,8
3	66	15	81	22	340	260	2,6	0,9
4	57	28	66	23	980	340	4,1	1,0
5	8	10	9	11	110	-	0,8	0,6
6	15	25	9	14	220	220	0,6	1,3
7	15	14	17	13	230	220	0,5	0,8
8	50	13	56	8	380	450	0,5	0,6

Normalwerte: GOT bis 12 U/l
 GPT bis 12 U/l
 alk. Phosph. bis 200 U/l
 Bilirubin bis 1,1 mg%

tionen 1 - 3), 6 eigentliche Testperioden (Fraktionen 4 - 9) und 3 anschließenden Sammelperioden (Fraktionen 10 - 12), in denen die Fähigkeit der Leber zur Sekretionssteigerung mit Hilfe eines bekannten Choleretikums nachgewiesen werden sollte, unterteilt.

Als "Vergleichs-Choleretika" wurden Sekretin, Dehydrocholsäure, Taurocholsäure oder eine Standardmahlzeit (2 Eier, Kartoffelbrei, Gemüse) benutzt.

Die orale Applikation des zu testenden Choleretikums erfolgte im Anschluß an die dritte Nüchternperiode. Die Bestimmung von Gallensäuren, Cholesterin, Bilirubin, Bikarbonat sowie Kalium, Natrium und Calcium im Gallensaft erfolgte entweder sofort nach Versuchsende oder später aus Proben, die bei -20°C eingefroren waren.

2.3 Medikamente

Folgende Choleretika wurden auf ihre Wirksamkeit überprüft:

a. Cholagogum[®] (Nattermann)

Zus.: eine Kapsel enthält: Extr. Chelidonii spir. sicc. 40 mg; Extr. Curcumae spir. sicc. 20 mg; Extr. spinaciae aquos. sicc. (Wirkprinzip: "Secretinum veg.") 50 mg; "essentielle" Phospholipide = EPL-Substanz (Wirkprinzip: Cholinphosphorsäurediglyceridester natürlicher Herkunft mit überwiegend ungesättigten Fettsäuren, speziell Linolsäure (ca. 70 %) Linolen- und Ölsäure) 100 mg; Ol. Menthae pip. 5 mg; Ol. Curcumae 5 mg; Corrigent. ad 505 mg.

b. Chologen[®] (Asta)

Zus.: eine Tabl. enthält: Rhiz. Podophylli pelt

4 mg; Hydrarg. chlorat. 5 mg; Extr. Hyosc. 5 mg;
Extr. Bellad. 0,893 mg.

c. Chol-Arbuz[®] (Schwab)

Zus.: eine Tabl. enthält: Papain 7,5 mg; Pankreatin 37 mg; Fel. Tauri 63,6 mg; Riz. Curcumae 104,8 mg; Extr. Fel. Ortho siphonis 33 mg; Extr. Rad. et Herb. Taraxaci 8,7 mg.

d. Chol-Kugletten[®] (Dolorgiet)

Zus.: ein Drag. enthält: Benzilsäure-2-dimethylaminoäthylesterhydrochlorid 0,2 mg; Ethaverin-HCl 4 mg; Extr. Chelid. spir. sicc. 7 mg; Extr. Curcum. spir. sicc. 5 mg; Extr. Aloes 25 mg; Fel. Tauri 30 mg; 1,4 Dimethyl-7-isopropylazulen 0,25 mg; Ol. Menth. pip. 2,5 mg.

e. Oragallin[®] (Byk Gulden)

Zus.: ein Drag. enthält: 100 mg Pankreatin; 10 mg Cellulase; 75 mg 3-Chlor-pyridazin-6-mercaptoessigsäurediäthylamid (Azintamid).

Von jedem Medikament wurden 5 Tabletten (Kapseln, Dragees) gegeben (entspricht dem 2,5 - 5fachen der empfohlenen Dosis). Bei einem Patienten wurde die Wirkung von Cholagogum über einen längeren Zeitraum (6 Tage) getestet - Dosierung 3mal 2 Kps.

2.4 Bestimmungsmethoden im Gallensaft

Gallensäuren

Gallensäuren wurden enzymatisch nach Hurlock und Talalay (80), modifiziert nach Iwata und Yamasaki (82), bestimmt.

Prinzip: Beta-Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase (HSD) oxydiert bei den Gallensäuren die Hydroxy-Gruppe

an C3. NAD^+ dient als Wasserstoffionenakzeptor. Die Menge des reduzierten NADH entspricht der im Testansatz vorhandenen Gallensäuremenge.

Ausführung: 0,5 ml Pyrophosphat-Puffer pH 9,6 (150 mM $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ + 100 mM Semicarbacid + 40 mM Glycin ad 100 ml aqua bidest.).

0,4 ml Hydrazin-Hydrat pH 9,6

(5 ml Hydrazin-Hydrat + 20 ml eisgekühltes aqua bidest. + langsame Zugabe von 1,5 ml 2n H_2SO_4 ad 100 ml aqua bidest.).

0,02 ml 50 mM Nicotinsäure-adenin-dinucleotid (NAD^+)

0,01 ml Gallensaft (evtl. verdünnt).

Start mit 10 λ HSD (Reinigung: Homogenisierung von 3 g HSD über 1 Minute in 50 ml destilliertem, eisgekühltem Wasser mit einem Ultra-Turrax (Firma ...). Nach 30 Minuten Zentrifugieren (90.000 x g) Zugabe von 35 ml Ammoniumsulfat in den Überstand. Nach 30 Minuten erneutem Zentrifugieren dieser Mischung über 30 Minuten (90.000 x g). Anschließend Mischen des Überstandes mit 60 ml eisgekühltem, gesättigtem Ammoniumsulfat. Wiederum 30 Minuten Zentrifugieren, Verwerfen des Überstandes und Lösung des Rückstandes in 30 ml 0,05 M Phosphatpuffer (+ 2 mM EDTA, eingestellt auf pH 7). Nach Zugabe von 30 ml eisgekühltem Ammoniumsulfat 30 Minuten stehen lassen, anschließend 30 Minuten zentrifugieren, verwerfen des Überstandes und lösen des Rückstandes in 8 ml 0,05 M PO_4 -Puffer (pH 7). Zweimaliges Dialysieren dieser Lösung über Nacht in 1 l 0,05 M PO_4 -Puffer (pH 7). Die dialysierte Enzympräparation wurde in kleinen Mengen bei -20°C eingefroren.

Die Extinktionsänderung ΔE wurde im Test bei 334 nm Wellenlänge unter Verwendung einer Spalt-Glasküvette (Schichtdicke $d = 1$ cm) mit dem Photometer Eppendorf gemessen. Unter Berücksichtigung des Extinktionskoeffizienten ϵ (bei 334 nm = 6,1) ergibt sich für die Gallensäurekonzentration:

$$\frac{\Delta E \times \text{Gesamtvolumen (ml) in der Küvette}}{\epsilon_{334} \times d \text{ (cm)} \times \text{eingesetztes Gallevol. (ml)}} = \mu\text{Mol/ml}$$

Cholesterin

Die Bestimmung des Cholesterins erfolgte nach der von Watson (174) angegebenen Methode.

Prinzip: freies und verestertes Cholesterin bilden mit Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure eine blaugrün gefärbte Verbindung, deren Farbtintensität der Cholesterinkonzentration proportional ist.

Ausführung: zur Cholesterinextraktion wurde 1 ml Gallensaft mit 3 ml einer Chloroform-Methanol-Lösung im Verhältnis 2 : 1 versetzt, geschüttelt und 15 Min. stehengelassen. Dekantieren der Oberphase, Eindampfen der Unterphase. Das Lösen des Rückstandes in 1 ml Chloroform ergab die in der Bestimmung eingesetzte Probelösung. Herstellung des Leerwertes: 0,1 ml destilliertes H_2O + 2,5 ml Cholesterinreagenz.

Herstellung des Standards: 0,1 ml Standardlösung + 2,5 ml Cholesterinreagenz.

Herstellung der Probe: 0,1 ml Probelösung + 2,5 ml Cholesterinreagenz.

Standardlösung: 200 mg Cholesterin/100 ml in Eisessig.

Cholesterinreagenz: 50 mM Dimethylbenzolsulfonsäure, 7,0 M Essigsäure, 6,5 M Essigsäureanhydrid.

Alle drei Reagenzien wurden gemischt und 5 Minuten in einem Wasserbad (20 - 25° C) stehengelassen. Anschließendes Zusetzen von 0,5 ml konzentrierter Schwefelsäure. Die photometrische Bestimmung erfolgte bei einer Wellenlänge von 578 nm. Die Küvettschichtdicke betrug 1 cm. Die Messung erfolgte gegen den Leerwert.

Berechnung:

$$\text{Cholesterin (mg/100ml)} = \frac{\Delta E \text{ Probe}}{\Delta E \text{ Standard}}$$

ΔE = Extinktionsänderung

Bilirubin

Die Bilirubinbestimmung erfolgte nach der Methode von Jendrassik und Grof (85).

Prinzip: Gesamtbilirubin wird in Gegenwart von Coffein mit diazotierter Sulfanilsäure zu Azobilirubin gekuppelt, dessen Farbintensität proportional der Bilirubinkonzentration ist.

Ausführung: Verdünnung des Gallensaftes mit 0,9 %iger NaCl im Verhältnis 1 : 20.

Herstellung des Leerwertes: 0,25 ml Sulfanilsäure + 1 ml Coffein-Natriumbenzoat + 0,25 ml verdünnter Gallensaft.

Herstellung der Probe: 0,25 ml Sulfanilsäure + 1 Tropfen Natriumnitrit + 1 ml Coffein-Natriumbenzoat + 0,25 ml verdünnter Gallensaft.

Sulfanilsäure: 29 mM Sulfanilsäure, 0,17 N HCl

Natriumnitrit: 25 mM NaNO_2

Coffein-Natriumbenzoat: 0,26 M Coffein, 0,52 M Natriumbenzoat

Tartrat: 0,93 M Tartrat, 1,9 M NaOH

Leerwert und Probe wurden gut gemischt, 10 Minuten stehengelassen und anschließend mit 1 ml Tartrat versetzt und gemischt. Die photometrische Messung erfolgte nach 10 Minuten bei einer Temperatur von $20 - 25^{\circ} \text{C}$, einer Wellenlänge von 578 nm. Die Schichtdicke der Glasküvette betrug 1 cm.

Berechnung:

$$\text{Bilirubin (mg/100 ml)} = \Delta E \times 9 \times V_f$$

ΔE = Extinktionsänderung

V_f = Verdünnungsfaktor

Bicarbonat

Bicarbonat wurde titrimetrisch nach der von Hodes (73) angegebenen Methode bestimmt.

Prinzip: Durch HCl wird aus Bicarbonat Kohlensäure und hieraus anschließend CO_2 freigesetzt. Dabei wird eine äquivalente Menge H^+ -Ionen verbraucht. Die unverbrauchte HCl wird durch Rücktitration mit NaOH bestimmt.

Ausführung: 1 ml frischer Gallensaft, 10 ml CO_2 -freies aqua bidest. (30 Minuten gekocht und in einer Flasche mit Gärröhrchen aufbewahrt, das mit CaCl_2 gefüllt ist) und 1 ml 0,1 M CO_2 -freie HCl werden mit einigen Tropfen 0,1 M Phenolrot-Lösung 1 Minute gut geschüttelt. Die Rücktitration erfolgt mit 0,1 M CO_2 -freier NaOH, bis der Farbumschlag nach orange für 15 Minuten bestehen bleibt.

Berechnung:

$$\text{Bicarbonat (mVal/l)} = (\text{ml vorgelegte HCl} - \text{ml verbrauchte NaOH}) \times 100$$

Kationen

K^+ , Na^+ und Ca^{++} wurden flammenphotometrisch
(Flammenphotometer der Firma Eppendorf, Hamburg)
bestimmt.

2.5 Materialien

- | | |
|--|---|
| a. Sekretin..... | Boots Pure Drug Co. Ltd.
Nottingham, England |
| b. Natriumdehydrocholat. | Casella-Riedel, Pharma
GmbH, Frankfurt/Main |
| c. Natriumtaurocholat... | Schuchardt, München |
| d. Hydrazin-Hydrat und
Glycocol..... | E. Merck AG, Darmstadt |
| e. Pyrophosphat und Se-
micarbacid..... | Riedel de Haen AG, Seel-
ze/Hannover |
| f. NAD..... | L. F. Boehringer und Söhne
GmbH, Mannheim |
| g. Hydroxy-Steroid-Dehy-
drogenase..... | Worthington Biochemical
Co. Freehold, N. Y., USA |
| h. Biochemica-Testkombi-
nation Cholesterin | Boehringer, Mannheim |
| i. Biochemica-Testkombi-
nation Bilirubin | Boehringer, Mannheim |

Alle weiteren Präparate waren "p. a." oder "reinst"
der Firma Merck, Darmstadt.

3. E r g e b n i s s e

3.1 Nüchternsekretion

Das Verhalten des Galleflusses sowie die Zusammensetzung der Galle während der 1 1/2stündigen Nüchternperiode sind aus den Fraktionen 1 - 3 der Abbildungen bzw. Tabellen zu entnehmen.

Volumen

Das von der Leber ausgeschiedene Volumen liegt zwischen 0,18 und 0,93 ml/min, im Mittel bei 0,39 ml/min. Auffällig ist die hohe Nüchternsekretion von 0,93 bzw. 0,87 ml/min in der ersten Stunde bei Patient 8 (Tab. 3).

Gallensäuren

Die mittlere Gallensäurenausscheidung liegt bei 4 μ Mol/min. Bei Patient 1 (Tab. 4) fällt eine relativ niedrige (0,5 μ Mol/min), bei Patient 8, 7 und 5 (Tab. 4) eine deutlich höhere Gallensäurenausscheidung (15,2 μ Mol/min) zu Beginn der Untersuchung auf.

Cholesterin

Die Cholesterinausscheidung unterliegt von Patient zu Patient erheblichen Schwankungen (85 - 1.038 μ g/min). Auch sind deutliche Ausscheidungsunterschiede bei den Werten von den einzelnen Patienten zu beobachten. Die mittlere Cholesterinausscheidung beträgt 420 μ g/min.

Bilirubin

Die Bilirubinausscheidung zeigt bis auf vereinzelte Spitzen bei den Patienten 1 - 3 (Abb. 10 und 12) ein einheitliches Bild. Die mittlere Sekretion beträgt 196 μ g/min.

Bicarbonat

Die Bicarbonatkonzentration liegt durchschnittlich bei 28 mVal/l.

Kationen

Die Kalium- und Natriumkonzentrationen in der Gallenflüssigkeit stimmen weitgehend mit den entsprechenden Serumkonzentrationen überein. Die mittlere Kaliumkonzentration beträgt 3,9 mVal/l, die mittlere Natriumkonzentration 139 mVal/l. Jedoch liegen vereinzelte Werte deutlich über oder unter den normalen Serumgrenzen (Abb. 16, Tab. 8). Die Calciumkonzentration der Galle ist geringer als die normale Serumcalciumkonzentration. Sie liegt zwischen 0,5 und 3,6 mVal/l und beträgt durchschnittlich 1,8 mVal/l. Spontanschwankungen von bis zu 2,3 mVal/l kommen vor.

3.2 Gallenfluß und -zusammensetzung nach Gabe von Cholagogum[®], Chologen[®], Chol-Arbuz[®], Chol-Kugletten[®] und Oragallin[®]

Volumen

Eine eindeutige Steigerung des Gallevolumens findet sich bei keinem der applizierten Choleretika. Bei fast allen Versuchen bleibt die Gallesekretion konstant oder zeigt sogar bei Oragallin[®] eine geringe Abnahme. Eine angedeutet ansteigende Tendenz läßt sich 1 bzw. 1 1/2 Stunden nach Chol-Arbuz-Gabe bei Patient 1, 2 und 7 erkennen. Die mittlere Zuwachsrate beträgt 50 % (0,2 ml/min).

Gallensäuren

Gallensäuren zeigen unter der choleretischen Medikation kein verändertes Sekretionsmuster. Vergleicht man die Ausscheidung unter den Choleretika mit der

der Nüchternperiode, so findet man bei einigen Patienten eher erniedrigte Werte.

Cholesterin

Die Cholesterinexkretion zeigt im Vergleich zur Nüchternperiode keine Veränderungen.

Bilirubin

Vereinzelte Exkretionsspitzen kommen - wie auch in der Nüchternperiode - unverändert vor (Abb. 10). Lediglich bei Chol-Arbuz^(R) kann man den Eindruck einer kurzzeitig höheren Bilirubinausscheidung bei Patient 1 und 2 gewinnen (Abb. 12).

Bicarbonat

Die Bicarbonatkonzentrationen zeigen keine wesentlichen Änderungen.

Kationen

Die Kalium-, Natrium- und Calciumkonzentrationen sind im Vergleich zur Nüchternperiode unverändert. Bemerkenswert sind die konstant gleichzeitigen und gleichsinnigen Schwankungen von Kalium, Natrium und Calcium, insbesondere bei Patient 7 (Abb. 16, 17, 18).

3.3 Verhalten des Galleflusses sowie der -zusammen- setzung nach Gabe bekannt wirksamer Chole- retika

a. Sekretin

Sekretin wurde insgesamt 5mal in einer Dosierung von 2E/kg x h gegeben. Hierunter kam es schon in der ersten halben Stunde im Mittel zu einem 5fachen Volumenanstieg. Es gab keinen Patienten, der nicht mindestens mit einer 3fachen Sekretionssteigerung reagierte. Die Gallensäureausscheidung wurde nicht beeinflusst. Die Cholesterinausscheidung stieg bei

2 Patienten an, fiel bei 2 weiteren ab und blieb bei einem unverändert. Die Bilirubinausscheidung blieb bei 2 Patienten unverändert und bei 3 Patienten fiel sie innerhalb einer Stunde bis auf über 50 % ab (Pat. 6, Abb. 11, Pat. 1 und 8, Tab. 6). Jedoch lagen bei diesen Patienten die durchschnittlichen Bilirubinwerte der letzten Sammelperiode vor Sekretengabe deutlich über der sonstigen Bilirubinausscheidungsrate. Die Bicarbonatkonzentration sowie die -gesamtausscheidung stieg deutlich an. Die Kaliumkonzentration fiel durchschnittlich um 0,8 mVal/l ab. Berechnet man jedoch die effektiv ausgeschiedene Kaliummenge, so findet sich ein Anstieg von 1,48 auf 6,2 μ Val/min. Die Natriumausscheidung zeigt ein ähnliches Verhalten. Einem relativen Konzentrationsabfall von 11 mVal/l steht eine effektive Sekretionssteigerung von durchschnittlich 52 auf 223 μ Val/min entgegen. Die Calciumkonzentration im Gallensaft nimmt unter Sekretineinfluß ab, die Gesamtausscheidung bleibt jedoch unbeeinflußt.

b. Dehydrocholsäure

Dehydrocholsäure wurde 3mal in einer Dosierung von 2 g/h gegeben. Die Volumenausscheidung unter Einwirkung von Dehydrocholsäure ist um das 2 1/2 fache gesteigert. Die durchschnittliche Gallensäurensekretion steigt von 3,5 auf 8,9 μ Mol/min an. Die Cholesterinausscheidung zeigt unter Berücksichtigung der Spontanschwankungen kein eindeutiges Verhalten. Die Bilirubinausscheidung fällt unter Dehydrocholsäure erheblich ab. Sie liegt bei den einzelnen Patienten 1 Stunde nach Dehydrocholsäuregabe um etwa das 10fache niedriger als der Ausgangswert. Sie beträgt nur noch 31 μ g/min. Die Bicarbonat-, Kalium- und Natriumkonzentrationen sin-

ken geringfügig ab. Insgesamt ist jedoch eine leichte Erhöhung der Gesamtausscheidung zu verzeichnen. Die Calciumausscheidung bleibt unbeeinflusst.

c. Taurocholsäure

In einem Fall wurde 1 g Taurocholsäure intraduodenal appliziert. Hierunter stieg das Volumen von 0,27 auf 0,73 ml/min an. Die Gallensäureausscheidung erfuhr mit einem Anstieg von 2,2 auf 19,1 μ Mol/min eine Steigerung um den Faktor 9. Die Bilirubinausscheidung wurde um den Faktor 1,5 gesteigert. Die restlichen Bestimmungen konnten aufgrund eines technischen Versehens nicht mehr durchgeführt werden.

d. Testmahlzeit

Bei einem Patienten wurde eine Testmahlzeit von 2 Eiern, Kartoffelbrei sowie Gemüse gegeben. Hierunter stieg der Gallenfluß von 0,4 auf 1,5 ml/min an. Die Gallensäureausscheidung verdoppelte sich (Abb. 5). Ebenso stieg die Cholesterinausscheidung nach 1 Stunde von 420 auf 1.050 μ g/min an. Die Bilirubinausschüttung verdreifachte sich. Das Bicarbonat und die Kationen zeigten bis auf Kalium, das von 3,8 auf 11,1 mVal/l anstieg, keine Bewegungen.

3.4 Cholagogum-Langzeitversuch

Bei Patient 2 wurde Cholagogum[®] über 5 Tage in einer Dosierung von 3 x 2 Drag./Tag gegeben. Die ersten drei Fraktionen wurden jeweils vor Medikamenteneinnahme gesammelt. Am 6. Tag erhielt der Patient in Anschluß daran 5 Drag. Cholagogum[®]. Am 5. Tag wurde kein Gallensaft aufgefangen. Die Ergebnisse sind in Abb. 19 - 21 sowie Tab. 11 - 15 aufgezeichnet. Weder das Volumen, noch sämtliche im Gallensaft bestimmten Größen zeigten eine Änderung im Sekretionsverhalten.

TABELLE 6

Bilirubin in $\mu\text{E}/\text{min}$ während der Nüchternsekretion (μ 1 - 3), nach Chol-Kugletten- bzw. Oragallin-Applikation (μ 4 - 9) sowie nach Sekretin- bzw. Dehydrocholsäuregabe (F 10 - 12) (S = Sekretin 2 E/kg x h; D = Dehydrocholsäure 2 g/h)

Chol-Kugletten												
Pat. Nr.	Fraktionen		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	1	2										
1	205	210	218	108	170	255	105	180	198			
4	110	110	110	90	180	130	80	210	110			
7	149	147	131	130	138	137	112	128				
8	140	70	70	100	86	80	68	63	83	55	33	S
Oragallin												
1	182	233	166	182	278	234	182	132	360	520	84	S
2	168	283	226	252	297	121	278	225	333	264	37	D
8	160	90	90	55	46	50	78	100	78			

TABELLE 7

Bicarbonat in mVal/l während der Nüchternsekretion (F 1 - 3) nach Chol-Kug-
letten- bzw. Oragallin-Applikation (F 4 - 9) sowie nach Sekretin- bzw. De-
hydrocholsäuregabe (F 10 - 12) (S = Sekretin 2 E/kg x h; D = Dehydrocholsäure 2 g/h)

Pat. Nr.	Fraktionen		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	1	2											
Chol-Kugletten													
1	20	21	20	19	22	21	21	23	25				
4	27	28	26	29	29	28	30	30	31				
7	26	25	26	28	30	30	28	27	26				
8	28	24	23	24	22	22	21	22	22	34	42		S
Oragallin													
1	26	25	26	30	22	20	22	21	22	30	40	23	S
2	30	32	30	30	29	28	30	30	28	24	20		D
8	30	26	24	22	20	23	22	21	22				

TABELLE 8

Kalium in mVal/l während der Nüchternsekretion (F 1 - 3), nach Chol-Kugletten- bzw. Oragalin-Applikation (F 4 - 9) sowie nach Sekretin- bzw. Dehydrocholsäure-Gabe (F 10 - 12) (S = Sekretin 2 E/kg x h; D = Dehydrocholsäure 2 g/h)

Pat. Nr.	Fraktionen											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	3,5	3,3	3,5	3,2	3,2	3,3	2,9	3,4	3,2			
4	2,8	3,4	3,9	3,4	3,0	2,4	3,3	3,6	2,8			
7	4,3	3,7	4,1	4,1	4,1	3,8	3,9	4,1	3,9			
8	5,3	4,2	4,2	4,9	4,3	4,4	3,6	4,2	4,4	4,0	3,8	S
1	3,2	3,8	3,7	3,6	4,0	3,3	3,6	2,7	3,7	3,4	2,4	S
2	2,6	2,7	2,9	3,1	3,1	2,6	2,9	3,8	3,2	3,1	3,0	D
8	3,9	3,2	2,7	2,5	2,4	2,3	3,8	3,1	1,6			
Oragalin												
Chol-Kugletten												

TABELLE 10

Calcium in mVal/l während der Nüchternsekretion (F 1 - 3), nach Chol-Kugletten- bzw. Oragallin-Applikation (F 4 - 9) sowie nach Sekretin- bzw. Dehydrocholsäuregabe (F 10 - 12) (S = Sekretin 2 E/kg x h; D = Dehydrocholsäure 2 g/h)

Pat. Nr.	Fraktionen		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	1	2											
Chol-Kugletten													
1	2,4	1,3	1,1	0,9	1,5	1,0	1,1	1,2	1,0				
4	0,5	0,8	0,7	0,6	0,4	0,1	1,1	1,0	0,8				
7	3,6	1,6	1,3	2,7	1,1	0,8	2,0	1,9	1,5				
8	1,2	1,1	0,9	1,1	0,8	0,6	0,6	0,8	0,5	0,5	0,3		S
Oragallin													
1	0,9	0,6	1,0	1,2	1,2	1,1	1,4	0,8	1,4	0,7	0,1	0,05	S
2	0,9	1,1	1,2	0,9	0,9	1,3	1,2	1,0	0,9	1,2	0,8		D
8	1,2	0,6	0,7	0,2	0,6	0,4	1,0	1,2	0,3				

TABELLE 11

Cholesterinausscheidung in g/min während 6-tägiger Chologogum-Applikation

Tage	Fraktionen Nüchtern							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	730	770	960					
2	663	620	740					
3	330	556	606					
4	488	826	880					
6	740	790	860	770	710	-	790	580

TABELLE 12

Bicarbonatkonzentration in mVal/l während 6-tägiger Chologogum-Applikation

Tage	Fraktionen Nüchtern							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	26	26	25					
2	22	21	19					
3	22	23	24					
4	21	24	24					
6	24	22	22	22	23	-	25	24

TABELLE 13

Kaliumkonzentration in mVal/l während 6-tägiger Chologogum-Applikation

Tage	Fraktionen Nüchtern							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	4,0	3,7	3,5					
2	3,6	3,5	3,3					
3	4,1	3,8	3,5					
4	3,1	3,9	3,6					
6	4,2	3,2	3,8	3,7	3,5	-	3,7	3,9

TABELLE 14

Natriumkonzentration in mVal/l während 6-tägiger Chologogum-Applikation

Tage	Fraktionen Nüchtern							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	146	141	135					
2	135	132	130					
3	148	138	130					
4	115	140	132					
6	142	125	141	138	127	-	187	143

TABELLE 15

Calciumkonzentration in mVal/l während 6-tägiger Cholagogum-Applikation

Tage	Fraktionen Nüchtern							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1,5	1,5	1,7					
2	0,6	1,3	0,8					
3	1,1	0,4	0,7					
4	0,3	1,3	1,3					
6	0,7	0,5	1,6	1,1	1,2	-	1,8	2,3

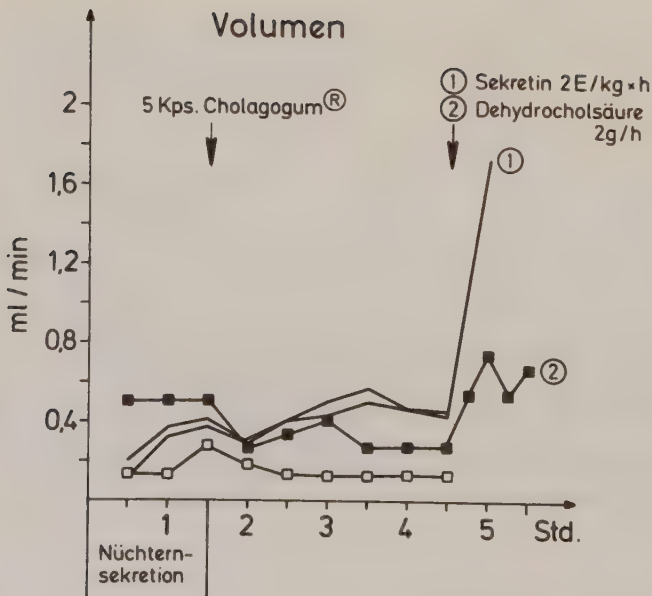
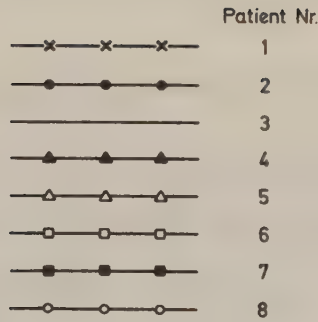


Abb. 1

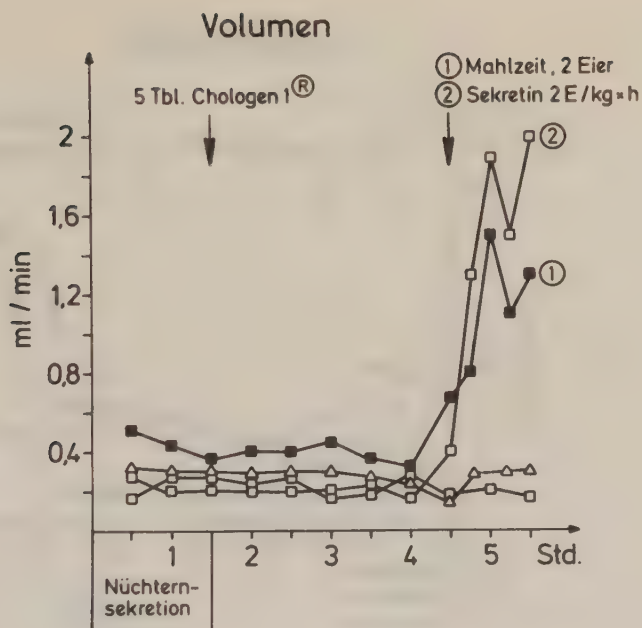


Abb. 2

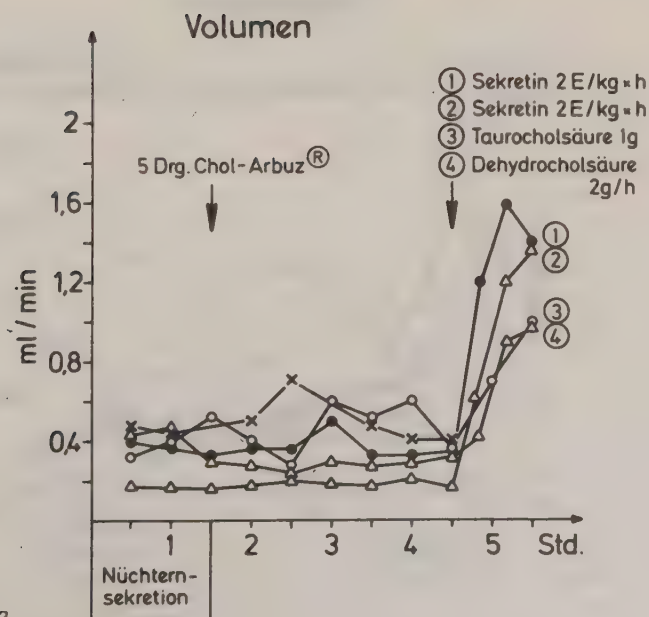


Abb. 3

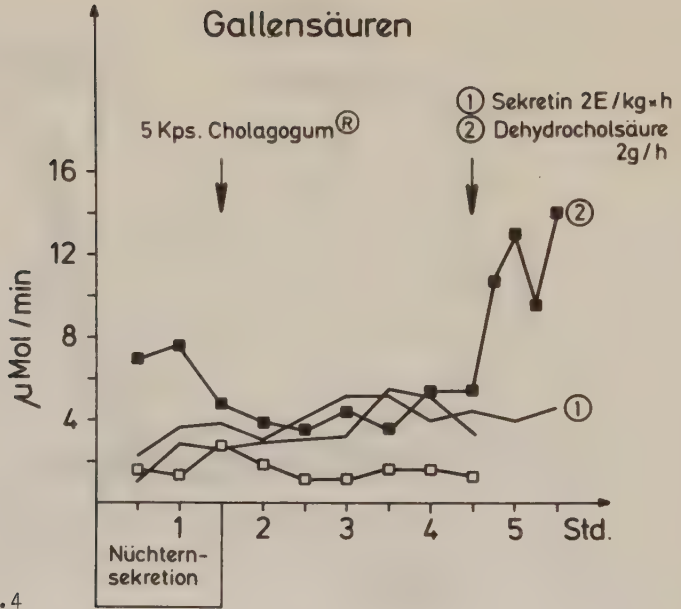


Abb. 4

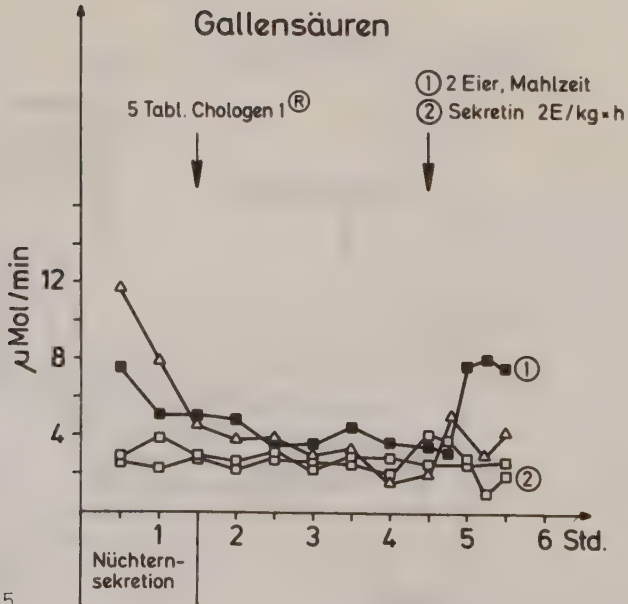


Abb. 5

Gallensäuren

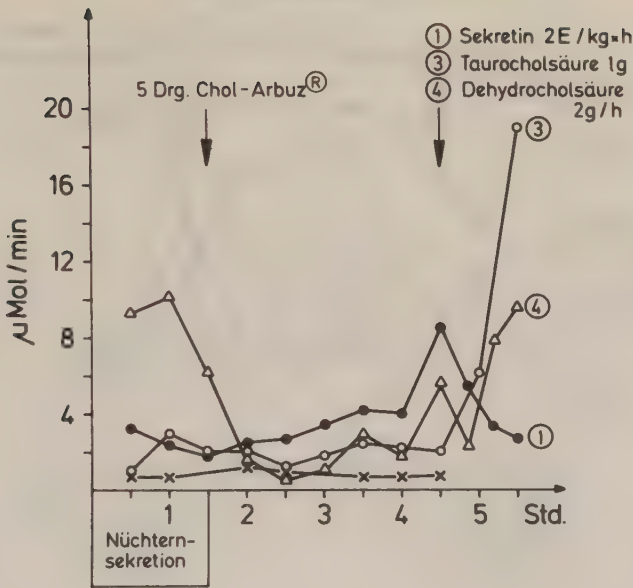


Abb. 6

Cholesterin

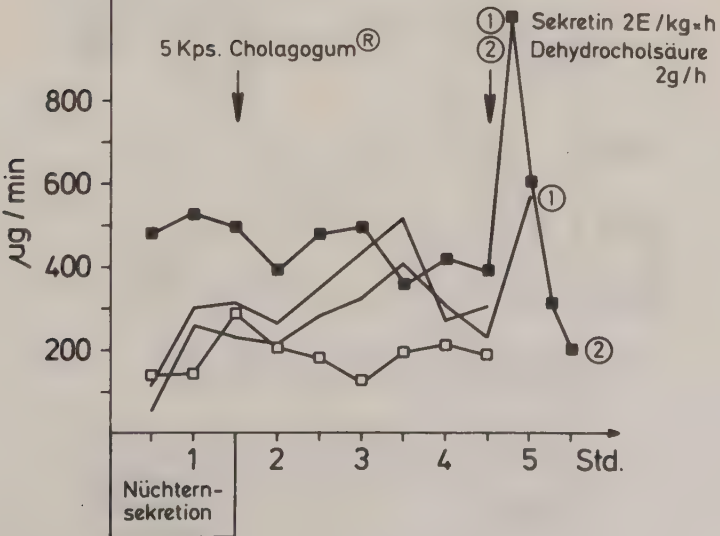


Abb. 7

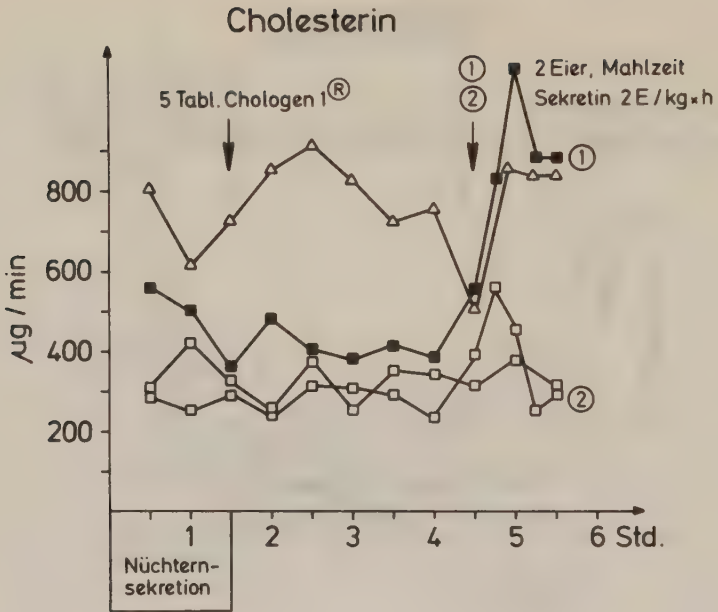


Abb. 8

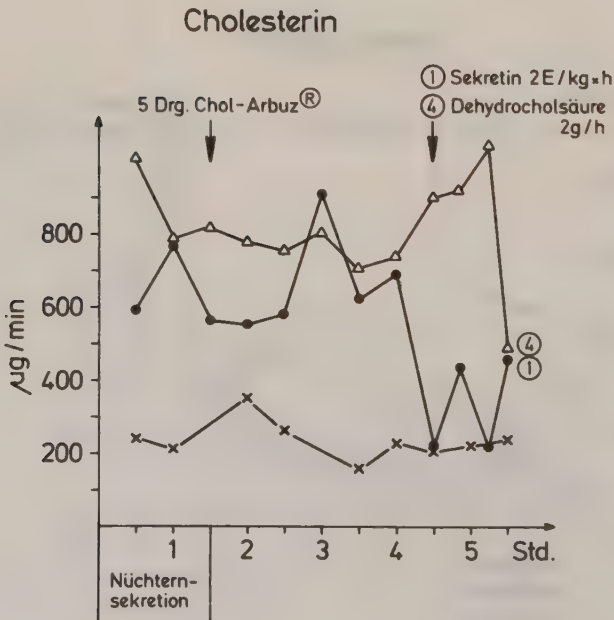


Abb. 9

Bilirubin

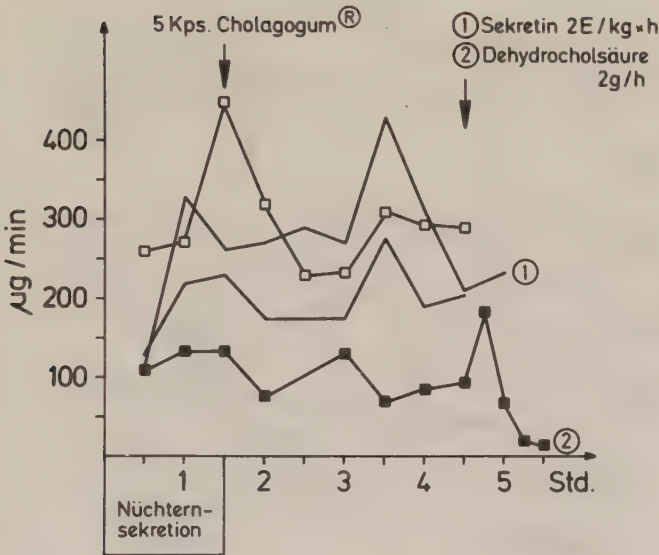


Abb. 10

Bilirubin

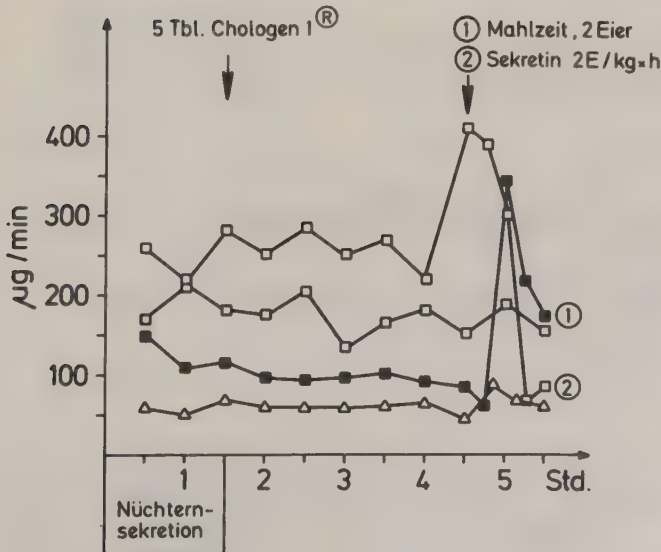


Abb. 11

Bilirubin

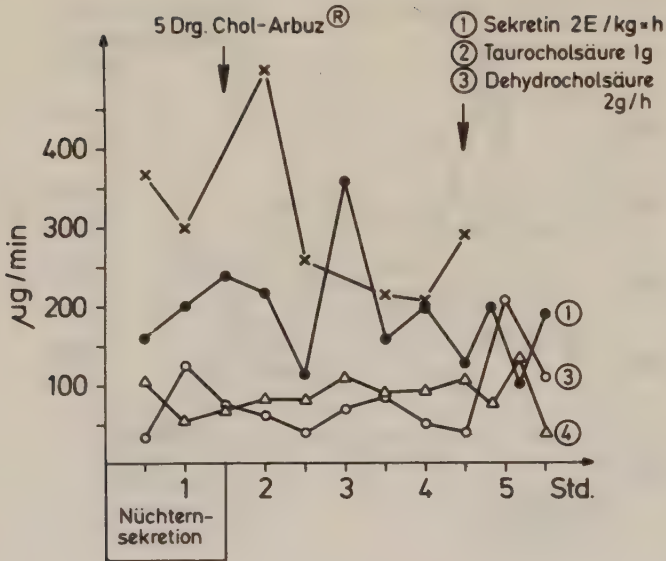


Abb. 12

Bicarbonat

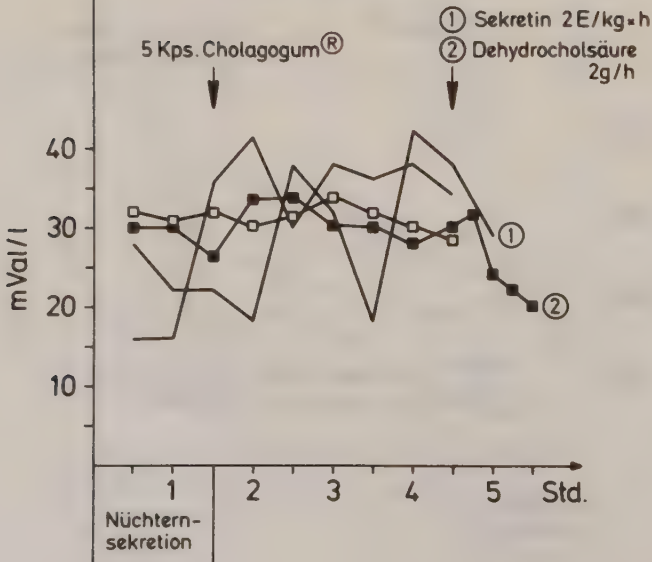


Abb. 13

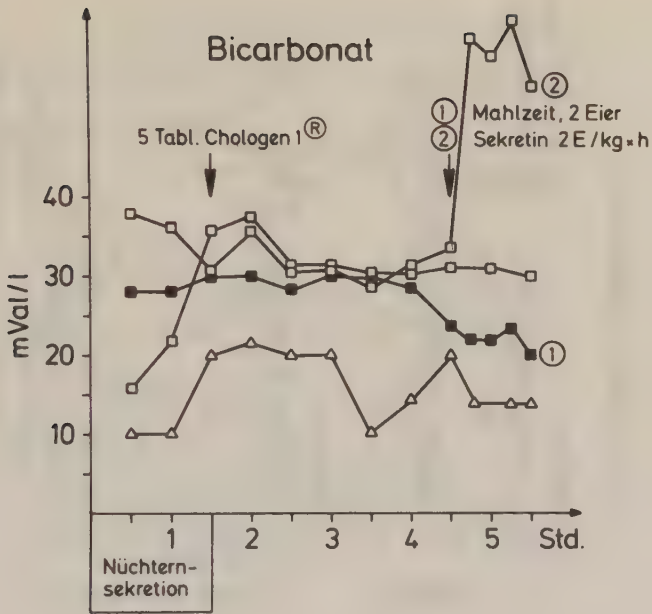


Abb. 14

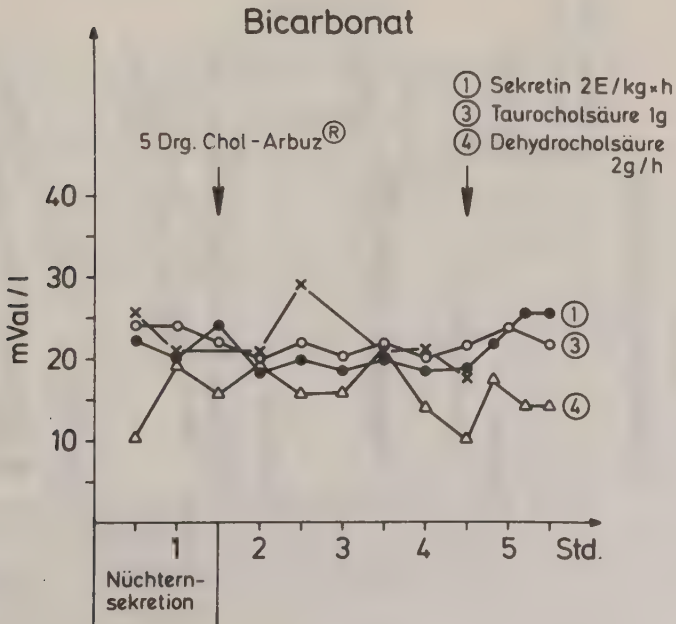


Abb. 15

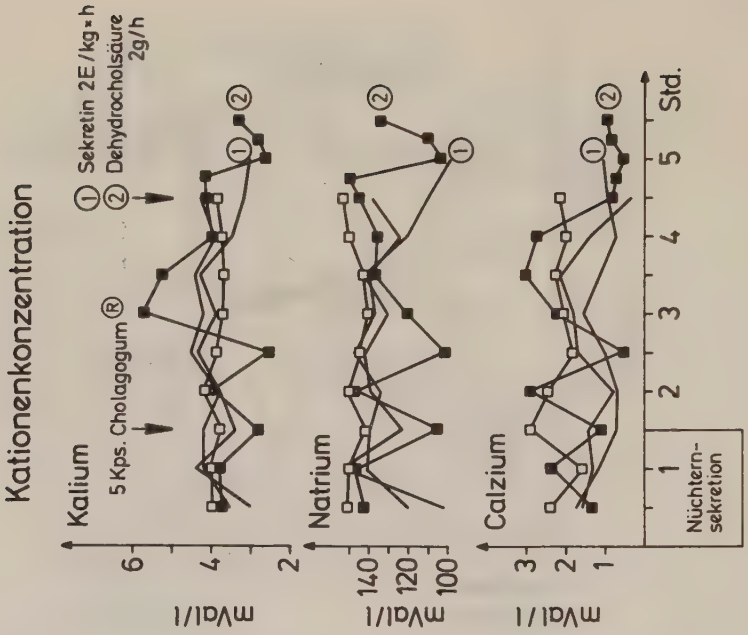


Abb. 16

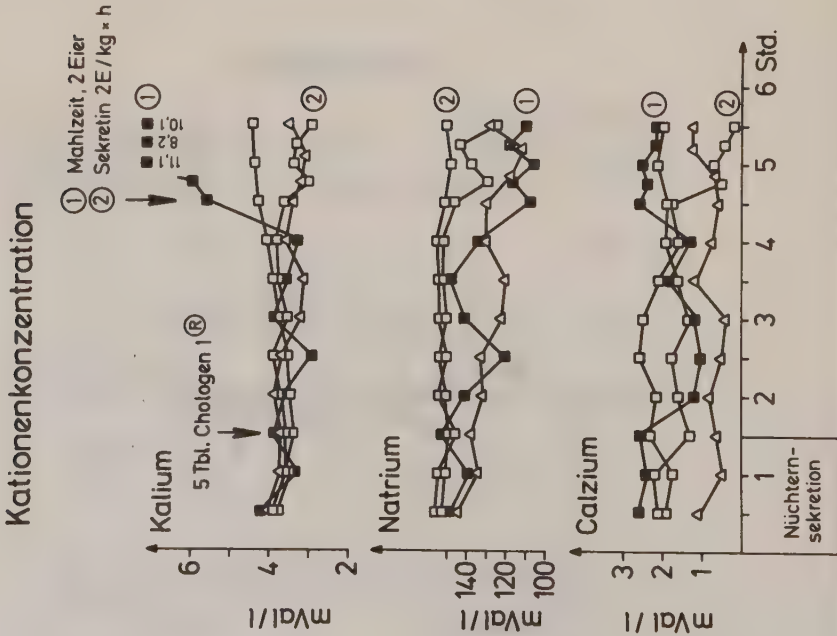


Abb. 17

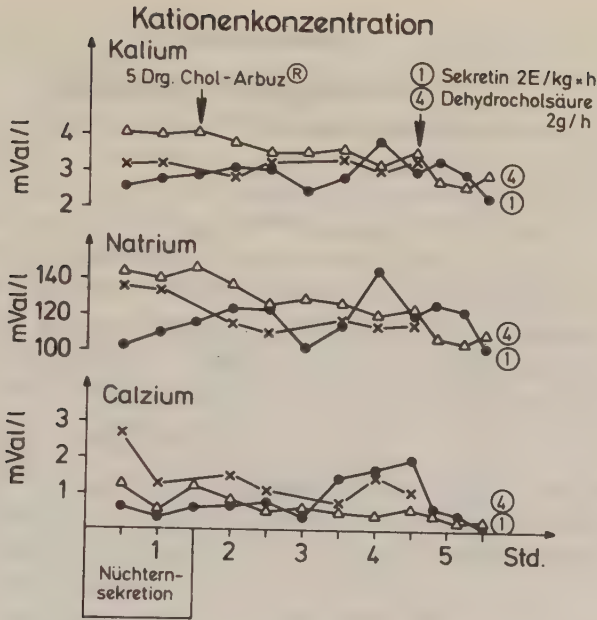


Abb. 18

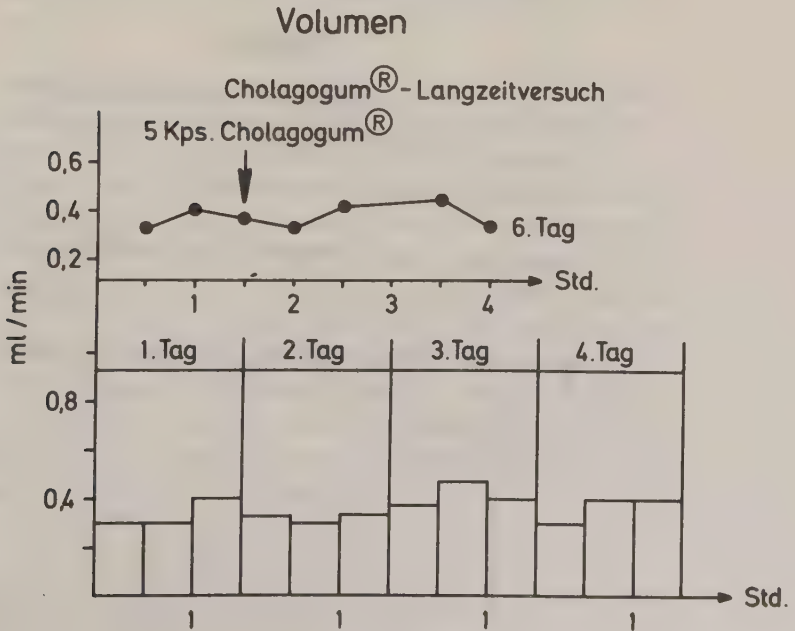


Abb. 19

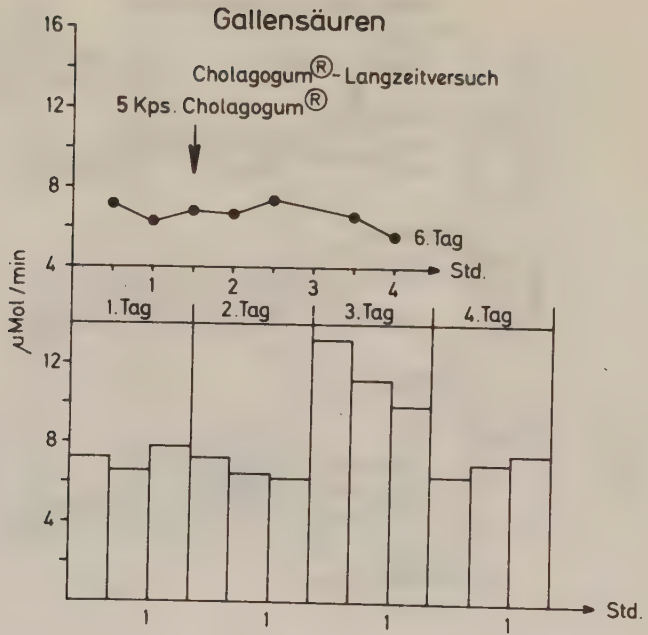


Abb. 20

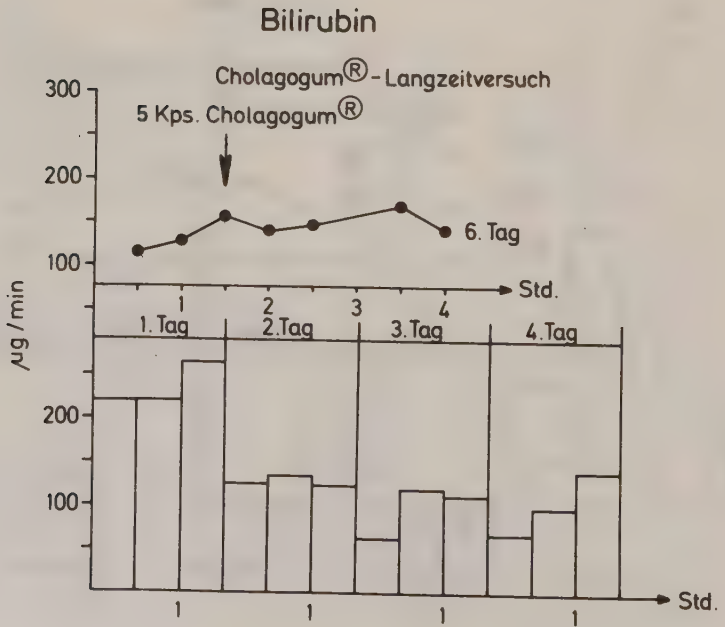


Abb. 21

4. D i s k u s s i o n

4.1 Physiologie der Gallensekretion

Anatomisch werden am Gallenwegssystem Canaliculi, Ductuli, Ductus hepatici sowie der Ductus choledochus und Ductus cysticus unterschieden. Die Canaliculi besitzen im Gegensatz zu den übrigen Gallenwegen keine Epithelauskleidung. Ihre Begrenzung bilden die Leberzellen selbst. Die Leberzellen scheiden durch aktive Sekretion die "Primärgalle" in die Canaliculi aus. Aktive hepatozelluläre Transportmechanismen sind bekannt für

a. Gallensäuren (30, 178)

Sie sind der wesentlichste Faktor der Gallensekretion (139). Zum osmotischen und elektrochemischen Ausgleich folgen Wasser und Elektrolyte passiv nach.

b. Bilirubin (38, 55)

c. exogen zugeführte Stoffe wie Antibiotika, Farbstoffe (BSP, Indocyanin grün) und PAH (30, 38, 54, 78).

Nicht immer geht eine aktive Ausscheidung von Substanzen mit einer Vermehrung des Galleflusses einher. Verschiedene Farbstoffe wie Bengalrot oder Indocyanin (55) können das Gegenteil bewirken. Die Ursache wird in einer Transporthemmung für andere Stoffe bzw. einer Transportkonkurrenz gesehen (78). Ein aktiver hepatozellulärer Transport für Natrium wird gefordert, da sich der Gallenfluß durch Na^+ -transportfördernde Mittel stimulieren und durch Na^+ -Transportinhibitoren (Quabain, Etacrynsäure (51, 53, 55)) hemmen läßt. Ebenfalls ist eine aktive Ca^{++} -Sekretion zu vermuten (20, 128). Daß es

sich bei der Gallensekretion um aktive Transportvorgänge handelt, ist aus Konzentrationsunterschieden zwischen Serum und Galle zugunsten der Galle sowie der Fähigkeit einer Gallebildung gegen einen Druck, der höher liegt als der Leberperfusionsdruck, zu folgern (170, 177).

Die Primärgalle wird durch weitere Sekretions- und Reabsorptionsvorgänge in den epithelialisierten Gallenwegen modifiziert. Bekanntester Stimulus für die Elektrolytausscheidung mit passiver Wasserfolge ist das Sekretin (10, 65, 173, 178). Hierbei bleiben hepatozelluläre Sekretionsvorgänge unberührt (23, 128, 139). Spontanschwankungen des Galleflusses in nüchternem Zustand werden auf endogene Sekretinausschüttung zurückgeführt (139). Dieses trifft auch für den offenen enterohepatischen Kreislauf zu (176).

Weitere humorale Stoffe mit extrahepatozellulärem Angriffsort (89), die die Gallensekretion beeinflussen, sind :

Caerulein

CCK

Gastrin (19, 37, 79, 88, 163, 178, 180).

Alle drei Substanzen gleichen sich in ihrem 5-C-terminalen Aminosäuren (88). Ein gleicher Angriffsort an einem einzigen Rezeptor wird für Sekretin, Gastrin und CCK vermutet (89).

Eine choleretische Wirkung von Gastrin am Hund ist sicher. Beim Menschen sind die Ergebnisse noch widersprüchlich (37, 100). Daß entgegen anderen Angaben (145) der Wirkungsmechanismus auch ein direkter und nicht ein über Magensäure mit folgender Se-

kreteinausschüttung vermittelter ist, wurde an Hunden mit totaler Gastrektomie gezeigt (180).

Auch Glucagon, ein aus 29 Aminosäuren bestehendes Molekül, zeigt zumindest im Hundeversuch eine deutliche Sekretinartige Wirkung (89, 163). Von den 29 Aminosäuren des Moleküls stehen 14 in sekretin-identischer Position. Ein Angriff am Sekretinrezeptor wird vermutet (89).

Insulin hat im Hundeversuch ebenfalls eine sekretinsteigernde Wirkung. Es wurde sowohl ein vagaler als auch ein extravagaler Mechanismus gefunden (58, 59). In Versuchen an zwei Patienten konnte dieser Effekt bei einer Dosierung von 20 E Alt-Insulin nicht bestätigt werden (105). Gabe von 60 E Alt-Insulin führte auch beim Menschen zu einem erhöhten Gallefluß (123).

Auch Histamin zeigt im Tierexperiment eine direkte, nicht über Magensäurefreisetzung vermittelte Chole-
re-
sesteigerung (86, 87, 180). Beim Menschen wurden diese Ergebnisse bislang nicht bestätigt (100).

Vagale Tonusänderungen kontrollieren nicht nur die Gallenwegsmotorik (78), sondern beeinflussen auch die Gallesekretion (165). Zum einen scheinen ductuläre Sekretionsvorgänge betroffen zu sein (59), zum anderen ist auch ein hepatozellulärer Einfluß wahrscheinlich. Beobachtungen, daß nach Vagotomie bei Tieren und Menschen ein Absinken des täglichen Gallenvolumens mit Änderung der Elektrolyt- und Gallensäurezusammensetzung eintritt, häufen sich. Beim Menschen kommt es neben einer Abnahme des Galleflusses zu einem Absinken der Gallensäuregesamtausscheidung, zu einer Verschiebung der Verhältnisse der

einzelnen Gallensäuren untereinander sowie zu einer Relationsänderung von Gallensäuren zu Cholesterin zuungunsten der Cholesterinlöslichkeit (27, 77, 119). Das Risiko der Gallensteinentstehung ist erhöht (77, 119). Beim Hund führt eine Vagotomie zu vergleichbaren Veränderungen (56, 59, 81). Die Gallensekretion ist ebenfalls von der Leberdurchblutung abhängig (6, 18, 19, 30, 47, 164, 178).

Schließlich weist sie Beziehungen zu den Druckverhältnissen in den Gallenwegen auf (30). Bei länger bestehender Druckerhöhung findet sich eine gesteigerte Cholerease mit Erhöhung der Bicarbonatausscheidung (20, 32, 66). Bei kurzzeitiger Druckerhöhung über 12 cm H_2O sinkt der Gallefluß bei Affen ab. Die Lithogenität nimmt zu (162). Drucke von mehr als 27 - 32 cm H_2O beim Affen (162) und 30 - 35 cm H_2O beim Menschen (168) lassen die Sekretion vollständig sistieren.

Enterohepatischer Kreislauf

Zunächst fand Hoppe-Seyler im Jahre 1863 (76), dann Schiff im Jahre 1870 (151), daß die von der Leber ausgeschiedenen Gallensäuren einem Kreislauf unterliegen. Sie werden im terminalen Ileum resorbiert und gelangen über die Pfortader zurück in die Leber, die sie wiederum erneut in die Gallengänge abgibt. Der tägliche Gallensäureverlust über den Darm beträgt bei einer Gesamtausscheidung von 2 - 5 g (107) nur 100 - 300 mg (50). Der Gesamtgallensäurebestand zirkuliert täglich 6 - 8mal (24). Bei Unterbrechung des Kreislaufes durch Ableitung der Galle nach außen kommt es schon nach etwa 30 Minuten zu einem deutlichen Abfall des Gallevolumens sowie

wichtiger Inhaltsstoffe (155). Nach 5 bis 6 Stunden ist ein konstanter Minimallevel erreicht (131, 132), der durch die maximale Gallensäureneusynthese beim Menschen von täglich 0,83 bis 5,1 g (im Mittel 3,3 g/Tag) bestimmt wird (35). Die wesentlichsten Veränderungen der Gallenzusammensetzung nach unterbrochenem enterohepatischen Kreislauf bestehen in einem Gallensäure- und damit gekoppeltem Phospholipidabfall (125, 131, 132) bei unveränderter (168) oder nur ungleich verringerter Cholesterinausscheidung (155). Damit verschiebt sich das Verhältnis von Gallensäuren und Phospholipiden zu Cholesterin in den cholesterinunlöslichen, lithogenen Bereich (131, 132, 155). Reinfusion der abgeleiteten Galle oder äußere Gallensäurezufuhr stellen physiologische Verhältnisse sofort wieder her. Die Sekretinwirkung bleibt von einer Kreislaufunterbrechung unberührt (155).

Tagesrhythmik

Die Choleresese beim Menschen unterliegt unabhängig von den Mahlzeiten einer Tagesrhythmik, die von vielen Autoren bestätigt wurde (57, 67, 91, 102, 123), wenngleich sie auch von einzelnen Autoren nicht gefunden wurde (147). Im Laufe des Vormittags steigt das Gallevolumen kontinuierlich auf ein Maximum zwischen 12 und 15 Uhr an, welches auch bei nüchternen Patienten um ein dreifaches über den morgendlichen Werten liegen kann (102, 123). Ein zweiter kleinerer Sekretionsgipfel liegt in den späten Abendstunden. Bei Leberparenchymschäden sowie postoperativ kann dieser Rhythmus gestört sein (123). Auch die die Gallensäuresynthese limitierenden Enzyme (HMG-Co-A Reductase,

7- α -Hydroxylase) unterliegen einem Aktivitätsrhythmus mit zwei Maxima gegen 1 Uhr und 6 Uhr (41, 124).

4.2 Cholerese bei Erkrankungen der Leber- und Gallenwege

Die meisten Beobachtungen über Änderungen der Cholerese bei Erkrankungen liegen für die Leberzirrhose vor. Das Galle volumen ist bis auf das dreifache gesteigert (22, 79). Es besteht eine deutlich erhöhte Sekretinempfindlichkeit, die entweder auf einen verschlechterten Sekretinkatabolismus oder auf eine erhöhte Gallengangsepi thelempfindlichkeit zurückgeführt wird (20, 22, 169). Der Gallensäuremetabolismus ist erheblich gestört. Mit herabgesetzter Gallensäuresynthese (103, 118, 169, 171) und vermindertem Gallensäure pool (118, 171) geht eine Verschiebung der Relation der einzelnen Gallensäuren untereinander sowie ihrer Konjugate einher. Die Deoxycholsäure synthese ist vermindert, das Verhältnis von Glycin zu Taurinkonjugaten nimmt ab (103, 169), sekundäre Gallensäuren fehlen bis auf eine gelegentliche Erhöhung von Lithocholsäure (84) fast völlig (171).

Die häufig bei Leberzirrhose beobachtete Steatorrhoe wird von einigen Autoren nicht auf die verminderte Gallensäureausscheidung zurückgeführt, da sich im Duodenalsaft aufgrund eines beschleunigten enterohepatischen Kreislaufes normale oder nur unwesentlich verminderte Gallensäuremengen finden (19, 169, 128). Jedoch wurden auch erniedrigte Gallensäurekonzentrationen im Duodenalsaft bei Zirrhotikern gefunden, die für eine normale Fettverdauung nicht mehr ausreichen (111). Der Gallensäureverlust

pro Tag ist bei den Zirrhotikern geringer als bei Lebergesunden (118). Die im Mittel verminderte Bilirubinausscheidung zeigt höhere Spontanschwankungen als bei Lebergesunden (143). Gallensteine finden sich bei Zirrhotikern gehäuft (26).

Bei chronischen extrahepatischen Gallengangsschlüssen findet sich ein gesteigerter Gallenfluß im Nüchternzustand (32, 66, 147) sowie eine gesteigerte Sekretinantwort (20, 161).

Die Beobachtungen der Cholerese bei entzündlichen Lebererkrankungen ohne Zirrhose sind seltener. Änderungen des Gallensäuremetabolismus bei akuter und chronischer Hepatitis ähneln denen bei Leberzirrhose (169). Für die intrahepatische Cholestase entzündlicher oder toxischer Genese liegen verständlicherweise keine Daten über Fluß und Zusammensetzung der Lebergalle vor.

4.3 Postoperatives Cholereseverhalten

Die Cholerese ist nach operativen Eingriffen im Gallenwegssystem in der ersten postoperativen Woche verändert. Eine deutliche Reduktion des Gallenflusses unmittelbar postoperativ (200 - 250 ml/Tag) mit einem Anstieg in den folgenden 7 - 10 Tagen auf Werte zwischen 360 und 580 ml bei ständig unterbrochenem enterohepatischem Kreislauf wurde gefunden (66, 147). Dabei lagen die täglichen Gallenmengen von Patienten mit präoperativem Verschlußikterus höher. Auch in Untersuchungen mit geschlossenem enterohepatischem Kreislauf stieg die Gallenausscheidung von 300 auf 550 ml in der ersten postoperativen Woche mit allerdings erheblichen individuellen

Schwankungen an (123). Andere Autoren fanden während dieser Periode einen Anstieg von 400 auf über 2.000 ml mit anschließendem Abfall (135). Weiterhin liegen Ergebnisse einer kontinuierlichen postoperativen Gallenausscheidung bei offenem hepatischem Kreislauf vor (32).

Die Gallensäureausschüttung nimmt parallel zum Volumenanstieg zu (135). Die Bilirubinexkretion erreicht zwischen dem 1. und 4. postoperativen Tag ein Maximum und fällt bis zum 10. Tag um den Faktor 3 wieder ab (von 150 auf 50 mg/100 ml) (66, 149).

4.4 Probleme der Wirksamkeitsprüfung von Choleretika

Tierexperimentelle Untersuchungen lassen Aussagen über die Wirksamkeit von Choleretika am Menschen nur begrenzt zu.

Nicht nur zwischen Tier und Mensch (99, 178), sondern auch zwischen den einzelnen Tierspezies bestehen erhebliche Unterschiede in der Cholereseantwort (3, 84, 139, 173).

Zudem muß das Operationstrauma mit möglicher Änderung der postoperativen Gallensekretion beachtet werden.

Nicht zuletzt sind Dosisvergleiche schwierig. Aussagen bei Dosierungen, die die humantherapeutischen Mengen um das 50 - 70fache übersteigen (11, 36, 49), sind nicht verwertbar.

Auf die Fehlerquellen von Duodenalsonden wurde schon in der Einleitung hingewiesen.

Alleiniges Heranziehen subjektiver Angaben der Pa-

tienten scheidet in nicht kontrollierten Untersuchungen zur Beurteilung aus.

Die verlässlichste Methode ist die Gewinnung reiner Lebergalle mit Hilfe einer postoperativ eingelegten Choledochusdrainage. Drainagen mit und ohne Möglichkeit einer distalen Choledochusblockade werden benutzt. Die quantitativen Ergebnisse sind bei beiden nicht wesentlich verschieden (32, 52, 100, 168). Anzumerken ist jedoch, daß gelegentlich ohne Blockierung Pankreassaft mitgewonnen wird (132). Auch fanden Untersucher bei nicht blockierbaren T-Drainagen sekundäre Gallensäuren im Stuhl (135). Folglich gelangen Gallensäuren ins Duodenum. Die gleichen Volumina beider Drainagen könnten trotz partiellem Gallensaftverlust mit einem, wenn auch reduzierten, enterohepatischem Kreislauf erklärt werden.

4.5 Ergebnisse der Nüchternperiode

Volumen

Die durchschnittliche Nüchternsekretionsmenge der Patienten liegt bei 0,39 ml/min (zwischen 0,18 und 0,93 ml/min) und entspricht damit den in der Literatur angegebenen Werten (32, 96, 128, vgl. Literaturübersicht 168). In der Gruppe mit präoperativer Cholestase zeigt nur der Patient 1 eine geringfügig erhöhte Nüchternsekretionsrate (Tab. 3). Er wies auch mit 7,5 mg/100 ml die höchste Serum-Bilirubinkonzentration auf. Die relativ hohe Nüchternsekretion des Patienten 8 in der ersten Stunde ist darauf zurückzuführen, daß der ableitende Schenkel der T-Drainage erst 1 1/2 Stunden vor Untersuchungsbeginn zum freien Gallenabfluß unter das Patientenniveau gesenkt wurde. Wird durch Hochhängen des Schenkels

die Ableitung der Galle nach außen verhindert, so fließt sie in das Duodenum, der enterohepatische Kreislauf ist geschlossen, die Gallensekretion der Leber gesteigert. Dieser Sachverhalt spiegelt sich auch in der anfänglich vergleichsweise hohen Gallensäureausscheidung wieder (Tab. 4).

Gallensäuren

Für die Gallensäureausscheidung finden sich in der Literatur erhebliche Schwankungen ($0,06 - 54 \mu\text{Mol/min}$) (32). Sie liegen jedoch meist zwischen 1 und $10 \mu\text{Mol/min}$ (96, vgl. Literaturübersicht 168). Die eigenen Ergebnisse liegen im Mittel bei $4 \mu\text{Mol/min}$. Die anfänglich höhere Gallensäureausscheidung bei Patient 8 wurde bereits oben besprochen. Worauf die erhöhte Gallensäureausscheidung bei Patient 5 und 7 mit rasch abfallender Tendenz in der Nüchternperiode (Abb. 4 - 6) zurückzuführen ist, bleibt unklar. Da sich bei Patient 7 in der Volumenausscheidung eine angedeutet ähnliche Tendenz zeigt, muß an die Möglichkeit eines z. B. durch Lagerung bedingten partiellen Verschlusses des ableitenden Drainageschenkels gedacht werden. Die Gallensäureausscheidung des Patienten 4 mit beginnendem zirrhotischen Umbau der Leber ist niedrig (111, Tab. 4).

Cholesterin

Auch die Literaturangaben über die quantitative Cholesterinausscheidung in die Galle weisen erhebliche Differenzen auf. Konzentrationsangaben reichen von 9 bis 892 mg/100 ml (106, vgl. Literaturübersicht 168). Deutliche stündliche Schwankungen kommen vor (106). Die eigenen Ergebnisse liegen zwischen 55 und 629 mg/100 ml bzw. 85 und $1.038 \mu\text{g/min}$ (im Mittel $420 \mu\text{g/min}$). Bei Patient 8, evtl. auch bei Patient 5 und 7 scheint der Abfall der Gallensäure-

ausscheidung mit einer verminderten Cholesterinausschüttung einherzugehen (s. u.).

Bilirubin

Angaben über die Bilirubinkonzentration in der Lebergalle umfassen einen Bereich von 4 - 240 mg/100 ml (Literaturübersicht 5, 32, 67, Literaturübersicht 168). Die eigenen Ergebnisse liegen zwischen 15 (Patient 8) und 101 mg/100 ml (Patient 3). Die mittlere Ausscheidung beträgt 196 $\mu\text{g}/\text{min}$. Patient 1 mit dem ausgeprägtesten präoperativen Ikterus zeigt erwartungsgemäß mit 400 $\mu\text{g}/\text{min}$ die höchste Bilirubinausscheidung (32, 149). Sie liegt um ein Vierfaches über der der anikterischen Patienten 5, 7 und 8. Auch bei den Patienten 2 und 3 ist die Bilirubinexkretion um den Faktor 2 - 3 gegenüber den Patienten 5, 7 und 8 gesteigert. In der ikterischen Gruppe zeigen die Patienten 1 - 3 deutliche Exkretionsschwankungen. Die trotz präoperativen Ikterus relativ niedrige Ausscheidung der Patientin 4 kann Ausdruck der beginnenden Leberzirrhose sein, die mit einer verminderten Gallenfarbstoffausscheidung einhergeht (143). Die Bilirubinausscheidung des Patienten 6 ist am ersten Untersuchungstag (= 6. postoperativer Tag) (Abb. 10) erhöht und unregelmäßig. Am 2. Untersuchungstag (= 7. postoperat. Tag) (Abb. 11, obere Kurve) sind die Exkretionsspitzen vom Vortag nicht mehr vorhanden, am 3. Untersuchungstag (= 8. postoperat. Tag) ist die Gesamtausscheidung um weitere 100 $\mu\text{g}/\text{min}$ gesunken. Dieser Verlauf läßt bei fehlendem präoperativen Ikterus einen intra- oder postoperativ gesteigerten Bilirubinanfall vermuten (149). Ob dieser durch das Operationstrauma, die Narkose, Eigen- oder Fremdbluthämolyse oder durch ein tempo-

räres Abflußhindernis des Gallensaftes bedingt ist (149), läßt sich nicht mehr entscheiden.

Bicarbonat

Die mittlere Bicarbonatkonzentration der Galle liegt bei 28 mVal/l (66). Werte zwischen 5 und 45 mVal/l wurden gemessen (32, 96, Literaturübersicht 168). Die eigenen Ergebnisse liegen zwischen 10 und 40 mVal/l, im Mittel bei 27 mVal/l. Einige Autoren berichten über eine in der Nüchterngalle verminderte HCO_3 -Konzentration sowie -ausscheidung bei Patienten mit präoperativer Cholestase bei gleichzeitig erhöhter Sekretinempfindlichkeit (20, 108). Andere Autoren fanden bei täglichen Untersuchungen in der 1. postoperativen Woche eine deutliche Vermehrung der Gallen- und Bicarbonatsekretion bei Patienten mit präoperativem Ikterus (32).

Die Gruppe der präoperativ ikterischen Patienten (Abb. 13 u. 15, Tab. 7) bietet kein einheitliches Bild.

Da bei Patienten mit Cholestase im Unterschied zu Lebergesunden eine erhöhte Sekretinempfindlichkeit mit Steigerung sowohl des Galleflusses als auch der Bicarbonatkonzentration bekannt ist (128), muß für Schwankungen der Ausscheidung eine endogene Sekretinausschüttung (177) in Betracht gezogen werden.

Kationen

Die K^+ -Konzentration der Galle entspricht weitgehend der Serumkonzentration. Sie liegt zwischen 3,5 und 5,6 mVal/l (32) (2,5 - 6,2 mVal/l (6, Literaturübersicht 168)).

Die Na^+ -Konzentration liegt zwischen 105 und 165 mVal/l (66, 168), die Ca^{++} -Konzentration zwischen

1,4 und 7 mVal/l (108, 128, 168). Bei den untersuchten Patienten liegen K^+ - und Na^+ -Konzentrationen im Normbereich. Die Ca^{++} -Konzentrationen liegen bei Patient 2, 3, 5, 7 und 8 mit 0,5 - 1 mVal/l unter den von anderen Autoren gefundenen Werten. Eine Erklärung fehlt. Das Serum- Ca^{++} der Patienten war normal.

4.6 Besprechung der Gallensekretion unter der Einwirkung von 5 verschiedenen Choleretika

Nach der 1 1/2stündigen Beobachtung der Nüchternsekretion wurden jeweils 5 Tabl. (Drag., Kps.) von Cholagogum[®], Chologen[®], Chol-Arbuz[®], Chol-Kugletten[®] und Oragallin[®] gegeben. Die Gallenvolumina zeigen bei keinem der Präparate einen verwertbaren Anstieg. Bei mehreren Patienten sinkt die Gallenausscheidung nach Gabe des jeweiligen Präparates sogar leicht ab.

Änderungen des Gallenflusses unter den Medikamenten sind in gleichem Maße als Spontanschwankungen in der Nüchternperiode zu beobachten und liegen somit im Bereich physiologischer Schwankungen. Endogene Sekretinausschüttung ist eine mögliche Ursache.

Auch läßt sich die Tagesrhythmik des menschlichen Galleflusses mit einem Maximum zur Mittagszeit, welches ohne Nahrung und Medikamente bis zu einem Dreifachen über der morgendlichen Sekretion liegen kann (102, 123) als Erklärung heranziehen. Zudem sind postoperative Rhythmusstörungen der Gallensekretion zu berücksichtigen (123). Eine weitere Erklärung zur Vermehrung des Galleolumens unter Chol-Arbuz findet sich im folgenden Abschnitt.

Gallensäuren

Berücksichtigt man die o. a. Erklärung für die abfallende Gallensäureausscheidung bei einigen Patienten in der Nüchternperiode, so zeigen sich unter Cholagogum, Chologen und Oragallin im Vergleich zur Nüchternsekretion unveränderte Exkretionsmuster. Bei Patient 1 und 4 (Tab . 4) findet sich 2 Stunden nach Chol-Kugletten-Gabe eine kurzzeitige Verdoppelung der Gallensäureausscheidung. Unter Chol-Arbuz kommt es bei Patient 1, 2 und 5 ebenfalls nach 2 1/2 Stunden zu einem Anstieg der Gallensäureausscheidung um den Faktor 2. Die Patienten 1 und 8 zeigen keine entsprechenden Änderungen. Der Grund liegt in der Zusammensetzung beider Medikamente. 5 Drag. Chol-Arbuz enthalten u. a. 315 mg frische Rindergalle, deren Gallensäureanteile überwiegend aus Chol- und Desoxycholsäure bestehen. 5 Drag. Chol-Kugletten enthalten insgesamt 150 mg frische Rindergalle. Die choleretischen Eigenschaften von tierischer Gallen und deren Extrakten sind weitgehend unkontrollierbar. Der wirkliche Gallensäuregehalt sowie die Zusammensetzung sind abhängig von der Fütterung der Tiere, der Jahreszeit der Schlachtung, der Zeit zwischen Gallenentnahme und Weiterverarbeitung sowie der Zubereitungsmethode (83). Differenzen des echten Gallensäuregehaltes von mehr als 100 % kommen vor. Unabhängig von anderen Vorbehalten (s. Abschnitt 4.10) sollten tierische Gallenprodukte in der Therapie nicht mehr eingesetzt werden (83).

Cholesterin

Die Cholesterinausscheidung weicht unter keinem der Choleretika von der Nüchternsekretion ab. Ein paralleles Verhalten von Gallensäuren- und Choleste-

rinausscheidung ist bei den Patienten 3, 6 und 7 zu beobachten. Dieses Bild ist vielleicht als zufällig anzusehen, da von anderen Untersuchern keine Korrelation zwischen Cholesterin- und Gallensäureausscheidung gesehen wurde (67, 106, 148).

Selbst der mehrfache Wechsel von enterohepatischer Kreislaufunterbrechung und Zufuhr von Galle bei Untersuchungen am Menschen bewirkte keine Änderung der Cholesteringesamtausscheidung (168). Andererseits liegen jedoch auch Beobachtungen eines deutlichen Cholesterinabfalls bei Unterbrechung des menschlichen enterohepatischen Kreislaufs vor (131).

Bilirubin

Die Bilirubinausscheidung ist unter keinem Choleretikum gegenüber der Nüchternausscheidung verändert. Auf die erhöhte Gesamtausscheidung mit temporären Exkretionsspitzen der präoperativ ikterischen Patienten wurde bereits hingewiesen. Die Bilirubinausscheidung ist unabhängig von dem endogenen Gallensäurehaushalt (32, 168). Die exogen zugeführte Rindergalle beeinflusst die Bilirubinausscheidung nicht.

Bicarbonat

Die Besprechung der Nüchternperiode trifft für diesen Untersuchungsabschnitt ebenfalls zu. Ein durch Choleretika verändertes Bild findet sich nicht.

Kationen

Die K^+ -, Na^+ - und Ca^{++} -Konzentrationen des Gallensaftes zeigen unter keinem der Choleretika ein gegenüber der Nüchternperiode verändertes Verhalten. Auffallend sind die zum Teil kurzfristigen erheblichen Schwankungen bei einzelnen Patienten, insbesondere bei Patient 2 und 7 (Abb. 16 - 18). Dabei

erstaunen die gleichzeitigen und gleichsinnigen Konzentrationsschwankungen aller Kationen einschließlich des Ca^{++} . Entsprechende Volumenänderungen, die verdünnend oder konzentrierend wirken könnten, finden sich nicht. Die berechnete Kationenausscheidung zeigt ein gleiches Muster. Beziehungen zu Gallensäure- und Bicarbonatausscheidungen bestehen ebenfalls nicht. Eine Erklärung insbesondere für das Verhalten des Ca^{++} , welches einem gesonderten Sekretionsmechanismus unterliegen soll (108, 128), fehlt.

4.7 Wirksame Choleretika und Cholereseverhalten

Um zu zeigen, daß die untersuchten Patienten zu einer echten Cholereseesteigerung fähig waren, wurde mit einigen Ausnahmen zum Abschluß der Untersuchung Sekretin, Dehydrocholsäure, Taurocholsäure oder eine Testmahlzeit gegeben.

Sekretin steigert den Gallenfluß, erhöht die Bicarbonatausscheidung, läßt die Gallensäuren-, Cholesterin- und Bilirubinausscheidung unbeeinflusst, erhöht die K^+ - und Na^+ -Ausscheidung bei gering verminderter Konzentration und berührt die Ca^{++} -Ausscheidung nicht oder setzt sie herab (108, 128). Alle Patienten boten eine deutliche Cholereseantwort auf Sekretin in der o. a. Weise.

Dehydrocholsäure steigert das Galleolumen, die Gallensäureausscheidung, ändert die Cholesterinausscheidung nicht, senkt wahrscheinlich über eine kompetitive Hemmung im Transportmechanismus die Bilirubinausscheidung, erhöht die Kationenausscheidung bei absinkender Konzentration (128).

Taurocholsäure wirkt qualitativ mit Ausnahme der Bi-

lirubinexkretionshemmung wie Dehydrocholsäure (128, 139, 175). Die Wirkungen von Dehydrocholsäure und Taurocholsäure waren wie erwartet. Neben dem cholezystokinetischen ist der choleresestimulierende Effekt von Nahrung, insbesondere von Fetten lange bekannt und wurde an cholezystektomierten Patienten bewiesen (79, 115, 123). Die gleichzeitig erhöhte Bicarbonatausscheidung (125, 126) macht eine partielle Sekretinwirkung wahrscheinlich. An cholezystektomierten Affen wurden in Abhängigkeit von der Fettsäurenlänge Unterschiede in Gallenfluß, Gallensäuresynthese und -gesamtbestand, in der enterohepatischen Zirkulationsfrequenz sowie der Lipidausscheidung gefunden. Mittelkettige Triglyceride senkten die Lithogenität der Galle durch verbesserte Cholesterinlösungsverhältnisse. Hungern bewirkte das Gegenteil (33, 141).

Unter der Testmahlzeit verdreifachte sich das Gallevolumen bei gleichzeitigem Anstieg aller anderen untersuchten Stoffe. Keines der getesteten Choleretika zeigte zu irgendeinem Zeitpunkt eine annähernd vergleichbare Wirkung auf die hepatische Gallenproduktion.

4.8 Langzeitbeobachtung von Cholagogum

Cholagogum wurde bei einem Patienten unter der Vorstellung einer z. B. über Enzyminduktion vermittelten, später eintretenden Wirkung über 6 Tage verabreicht. Es finden sich weder im Beobachtungsverlauf der morgendlichen Nüchternsekretion, noch in der 2 1/2stündigen Periode nach Gabe von 5 Kps. am 6. Tag Änderungen im Sekretionsverhalten der Leber (Tab. 11 - 15, Abb. 19 - 21). Der Abfall der Bilirubinausscheidung vom 1. auf den 2. Tag ist auf den präoperativen Ikterus zurückzuführen.

4.9 Angaben anderer Autoren zu den untersuchten Choleretika

Cholagogum[®]

Pirtkin (137) konnte im Rattenversuch für Cholagogum keinen choleretischen Effekt nachweisen.

Slatki (153) behandelte 132 Patienten über 3 - 4 Wochen mit 1 - 2 Kps. Cholagogum. Zur Beurteilung zog er 1. subjektive Angaben, 2. klinische Befunde wie Hautfarbe oder Lebergröße und 3. eine Reihe von Labor- oder Röntgenuntersuchungen heran. Die Bewertung war "sehr gut", wenn in allen drei Kategorien Besserung eintrat, "gut", wenn in zwei Kategorien und "merklich", wenn nur im subjektiven Befinden Besserung eintrat. Inwieweit schon die Besserung eines Laborwertes, z. B. der BSG zur positiven Bewertung ausreichte, wird nicht angegeben. Konkrete Verlaufsangaben fehlen, der Gallenfluß wurde nicht untersucht. Placeboversuche liefen nicht parallel. In 84 % der Fälle beobachtete er sehr gute, gute oder merkliche Besserung.

Kalhammer (94) führte praktisch identische Versuche an 62 Patienten durch und fand in 90 % eine "eindeutige" Besserung. Auch bei ihm blieben die Kriterien der Beurteilung fragwürdig und zudem unklar. Jegliche konkreten Angaben fehlen.

Maiwald und Hengstmann (112) behandelten 25 Patienten mit chronischem Gallenleiden 4 Wochen mit 3 x 2 Kps. Cholagogum. Zu Beginn und zu Ende wurde mit einer Einhornschen Duodenalsonde jeweils die spontan in das Duodenum fließende A-Galle und nach Gabe von 20 ml 40 %igem $MgSO_4$ die B-Galle aufgefangen. Ob zwischen der Phase A und B Cholagogum gegeben wurde, wird nicht erwähnt. Über die Gesamtdauer

der Sammelperioden werden keine Angaben gemacht. Die Ergebnisse der prä- und posttherapeutischen Sondierungen gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

Gruppenmittelwerte der bestimmten Meßgrößen:

	A ₁	A ₂	ΔA	%
Vol. (ml/min)	1,35	1,37	+0,02	+ 1,4
Feststoff (mg/min)	21,8	19,0	-2,80	-12,5
Bilirubin (mg%/min)	9,1	11,2	+2,1	+23,1
Cholesterin (mg/min)	0,67	0,76	+0,09	+13,4

	B ₁	B ₂	ΔB	%
Vol. (ml/min)	1,81	2,86	+ 1,05	+58,0
Feststoff (mg/min)	76,5	118,8	+42,3	+55,2
Bilirubin (mg%/min)	29,6	60,0	+30,4	+102,6
Cholesterin (mg/min)	2,19	2,16	-0,03	- 1,3

ΔA = Differenz der A-Gallenwerte

ΔB = Differenz der B-Gallenwerte

Die Fehlerquellen der Duodenalsonden wurden bereits besprochen. MgSO₄ ist ein Cholekinetikum (144). Die hier verwandte Versuchsanordnung läßt also den Schluß zu, daß nach 4wöchiger Therapie die Gallenblase gefüllter und/oder die Kontraktionsfähigkeit gesteigert ist. Auf die hepatische Gallenproduktion können keine Rückschlüsse gezogen werden. Einer Volumenzunahme von 58 % (1,81 auf 2,86 ml/min) im Sondenverfahren kann keine große

Aussagekraft beigemessen werden. Zum anderen wurde die 1. Sondierung wahrscheinlich zu einem Zeitpunkt vorgenommen, zu dem die Patienten mit aktuellen Beschwerden den Arzt aufsuchten. Reizungen der ableitenden Gallenwege aber können zu einer empfindlichen Störung der Gallenblasenmotorik führen (144). Jede Spontanbesserung wird in dieser Versuchsanordnung zwangsläufig als positive Cholagogumwirkung gewertet.

Chologen[®]

Leibbrandt (104) berichtet über vermindertes Bakterienwachstum in der Galle von Chologen-behandelten Meerschweinchen und Menschen. Die Ursache liegt im Hydragum Chloratum (= Kalomel = Hg_2Cl_2), einem Bestandteil des Chologens. Bakterizide Eigenschaften des Quecksilbers sind bekannt. Wirksame Antibiotika rechtfertigen Quecksilbereinsatz nicht mehr.

Luft (110) fand an choledochotomierten Patienten unter Chologenbehandlung eine Besserung der postoperativen Beschwerden. Als Kriterien der Beurteilung dienten alleine subjektive Angaben der Patienten.

Schembra (150) berichtet über drei Patienten mit Gallensteinabgängen über den Stuhl unter Chologen-Therapie. Es wurden gleichzeitig Spasmolytika gegeben. Keiner der Autoren hatte den Gallenfluß gemessen.

Über Chol-Arbuz[®] und Chol-Kugletten[®] liegen nur Herstellerinformationen vor. Originalarbeiten wurden trotz schriftlicher Anfrage nicht genannt.

Oragallin[®]

Stormann (158) und Kloimstein (98) fanden an Rat-

ten bei 25 - 50facher Dosierung im Vergleich zur menschlichen Anwendung eine Steigerung des Volumens und der Bilirubinausscheidung um etwa 100 % sowie einer Gallensäureausscheidung um 20 %.

Gnau (62), Direl (44, 45), Rot (146) und Neugebauer (129) legten bei ihrer positiven Beurteilung nur subjektive Patientenangaben oder unspezifische Labordaten zugrunde. Vielen Patienten wurden zusätzlich zu einer Oragallin-Therapie Antibiotika oder Spasmolytika verabreicht.

Hitzenberger (72) untersuchte 35 Patienten mit einer Bartelheimer Doppelballonsonde. Er unterteilte die Patienten in fünf Gruppen, eine bestand ausschließlich aus vor Jahren cholezystektomierten Patienten. Die intraduodenale Oragallin-Dosierung reichte von 200 - 1.000 mg. Er fand dosisabhängige Erhöhungen der Duodenalsaftmenge sowie des Bilirubingehaltes in der 1. Stunde nach Medikamentengabe. Die Steigerungen der Duodenalsaftmengen betrugen 71 - 136 %, in Einzelfällen bis zu 300 %, mit annähernd paralleler Bilirubinerhöhung. Beachtung muß die Gruppe der Cholezystektomierten finden, in der der Vergleich der durchschnittlichen absoluten Mengen einen Abfall der Bilirubinausscheidung von 45 % nach 500 mg Oragallin bei einer Zunahme des intraduodenalen Volumens um 71 % ergab. Hieraus muß entgegen der Interpretation des Autors geschlossen werden, daß es sich nicht um eine Zunahme der hepatischen Gallenproduktion handelt, da sich nach Ausschalten des Gallenreservoirs keine Vermehrung biliärer Inhaltsstoffe erzielen ließ. Die Volumenzunahme könnte u. a. auf vermehrte Sekretinfreisetzung nach Medikamenten- oder Sondenreiz zurückgeführt werden. Eine beschleunigte Eli-

mination von exogenem oder endogenem Serum- Bilirubin bestand nicht.

Mestrovic (117) untersuchte an 24 Patienten mit Kehrscher T-Drainage den Gallenfluß sowie Bilirubingehalt 90 Minuten vor und 90 Minuten nach Gabe von 300 mg Oragallin. Er fand einen mittleren Volumenzuwachs von 65 % und eine mittlere Bilirubinexkretionssteigerung von 41,6 %. Die Versuchsanordnung und Dosierung ähnelt der eigenen, die Ergebnisse nicht.

Auch die Ergebnisse von Mestrovic können zumindest teilweise als Sekretineffekt gedeutet werden. Hierfür spricht der deutlichere Volumenanstieg im Vergleich zum Bilirubinanstieg. Die gesteigerte Bilirubinexkretion kann Folge eines "Auswascheffektes" sein. Das in den intrahepatischen Gallenwegen vorhandene Bilirubin wird pro Zeiteinheit schneller herausgespült.

Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß offensichtlich bei der im Vergleich zu den eigenen Untersuchungen großen Patientenzahl Exkretionssteigerungen objektiviert wurden, die in der vorliegenden Arbeit nicht erfaßt sind. Die biologische (therapeutische) Bedeutung einer Cholereseesteigerung erscheint im Vergleich zu physiologischen Schwankungen gering (s. Abschnitt 4.1).

4.10 Sinn und Gefahren der therapeutischen Choleresebeeinflussung

Für praktisch alle Erkrankungen der Leber und Gallenwege wird in der Literatur der therapeutische Einsatz von Choleretika empfohlen. Die Indikationen umfassen "von entzündlichen bis zu tonischen Störungen alles in Frage kommende" (142) (toxische und virale Hepatitis, Zirrhose, Cholezystitis, Cholangitis, Cholelithiasis, Dyskinisien, Cholangiohepatitis, Postcholezystektomie-Syndrom, Verdauungsstörungen (64, 114, 116, 122, 142, 152). Die

Wirkungsvorstellungen sind vielfältig, Begriffe wie "Reinigung", "Entgiftung", "Leberschutz", "Spülung" und "Tonisierung" werden benutzt. Hinter diesen Begriffen stehen keine klaren pathophysiologischen Kenntnisse.

Für zahlreiche Stoffgruppen, Substanzen und Pflanzenextrakte ist im Tierexperiment eine Stimulierung der Chlrese bei ausreichender Dosierung nachgewiesen (11, 16, 49, 61, 75, 116, 122, 130, vgl. auch Übersicht in 39, 40), obgleich bei Nachuntersuchungen von 31 "Choleretika" an Ratten nur 3 Substanzen eine Volumensteigerung von mehr als 50 % aufwiesen. 21 der geprüften Substanzen waren wirkungslos (137).

Einige Verbindungen (z. B. Propylbenzen (36), 1-phenyl-1-hydroxy-n-pentan (97, 109, 179) und Pflanzenextrakte (9) scheinen auch bei lebergesunden Menschen sowie bei Patienten mit Erkrankungen der Leber oder Gallenwege (Gallenwegsdyskinesien, Cholelithiasis ohne Verschuß, Cholezystopathien, Cholezystektomie, abklingende bzw. abgeklungene Hepatitis (109, 179) eine choleretische Wirkung zu entfalten, wenngleich eine erhebliche cholekinetische Komponente bei unverhältnismäßig hoher Bilirubinausscheidung im Vergleich zum Volumenanstieg vermutet werden muß. Hierfür spricht ebenfalls, daß ein Untersucher in 6 von 7 Fällen eine ausbleibende Chlreseantwort in der Gruppe der cholezystektomierten Patienten fand (109).

Arbeiten, die den Einfluß von nicht-gallensäurehaltigen Choleretika auf alle wichtigen Gallenbestandteile des Menschen (H_2O , Ionen, Bilirubin, Gallensäuren, Phospholipide, Cholesterin) untersuchen, liegen nicht vor, womit eine wichtige Voraussetzung zum Abstecken eines sinnvollen Indikationsfeldes unerfüllt bleibt.

Allein die Tatsache, daß Substanzen choleretische Eigenschaften an Menschen mit Leber- und Gallenwegserkrankungen besitzen, erlaubt noch keine Aussage über ihren therapeutischen Nutzen.

Auf Veränderungen der Cholerese bei Leber- und Gallenwegserkrankungen wurde schon in Abschnitt 4.2 hingewiesen. Eine Besserung dieser gestörten Funktionen ist durch reine Cholerese Steigerung nicht zu erwarten. Kontrollierte klinische Studien, die alleinig einen therapeutischen Erfolg von Choleretika beweisen können, gibt es nicht. Im Gegenteil scheinen bei einer Reihe unterschiedlichster Choleretika unerwünschte oder gar toxische (Neben- ?) Wirkungen vorzukommen.

Beim Menschen wurden Bilirubinanstiege hepatozellulären Ursprungs im Serum beobachtet (71). Im Tierversuch traten Aktivierung oder Hemmung verschiedener Leberenzyme (120, 121), Erhöhung der Serumtransaminasen (120, 121) und charakteristische elektronenmikroskopische Schädigungszeichen an endoplasmatischem Retikulum, Mitochondrien und Lysosomen der Leberzellen auf (69). Berücksichtigt man die bisher unzureichenden Untersuchungen und Erfahrungen sowie eine ungenügende Kenntnis der Nebenwirkungen, so scheinen sich dennoch Gallensäuren selbst als mögliche Choleretika für zwei Indikationsbereich abzuzeichnen.

- a. Verdauungsinsuffizienz bei Gallensäuremangel
- b. Gallensteinprophylaxe und Gallensteinauflösung

ad a.

Gallensäuren sind bei der Fettverdauung aufgrund ihrer micellenbildenden, lipaseaktivierenden Eigenschaften unentbehrlich. Ein Mangel kann intestinale

oder hepatische Ursachen haben. Nach terminaler Ileumresektion ist der einzige Ort für die aktive Resorption der Gallensäuren ausgeschaltet, was praktisch einer Öffnung des enterohepatischen Kreislaufes mit Gallensäureverlust über den Dickdarm gleichkommt. Aus diesem Grunde dürfte die passive Resorption, die nur bei höheren Konzentrationen von gekoppelten und freien Gallensäuren auch im Jejunum stattfindet, in diesen Fällen keine Rolle spielen. Bei der Leberzirrhose ist aufgrund von Synthesestörungen der Gallensäurepool vermindert und in seiner Zusammensetzung verändert (s. o.). Die gehäuft auftretenden Steatorrhoen bei Zirrhosepatienten sind auf den Gallensäuremangel sowie eine zusätzliche gestörte Gallenblasenmotorik zurückzuführen (21).

ad b.

Verschiedene Befunde weisen auf pathogenetische Mechanismen der Gallensteinentstehung hin, die unabhängig von der Zusammensetzung der Lebergalle sind. Stase der Galle begünstigt durch zunehmende Konzentrierung sowie vermehrte Sekretion von Mucoproteinen und Ca^{++} die Ausfällung von Cholesterin, Ca^{++} und/oder Bilirubinpartikeln (132). Stase scheint außerdem Infektionen zu erleichtern. Eine entzündete Gallenblase ist sowohl in ihrer motorischen als auch in ihrer Resorptionsfunktion gestört. Die intakte Gallenblasenschleimhaut resorbiert nur Wasser und Elektrolyte, die entzündete Schleimhaut zusätzlich Gallensäuren und Phospholipide (63, 154, 172), was die Lösungsverhältnisse für Cholesterin empfindlich verschlechtert. Verschiedene bakterielle Enzyme hydrolysieren konjugierte Gallensäuren und konjugiertes Bilirubin (70, 113, 133). Die unkonjugierten Derivate sind praktisch unlöslich in der Gallenflüs-

sigkeit und fallen zunächst in Form von Mikrokristallen aus.

An dieser Stelle soll im Zusammenhang mit Cholere-tika nur die Produktion einer lithogenen Lebergalle (172) behandelt werden, insbesondere die Entstehungsbedingungen für Cholesterin-Gallensteine, die mehr als 90 % der Steine in Nordeuropa ausmachen (181). Die Hauptbestandteile der Galle sind konjugierte Gallensäuren, Phospholipide und Cholesterin. Cholesterin ist wasserunlöslich. Phospholipide sind ebenso wasserunlöslich, können aber in einer "parakristallinen Phase" geringe Cholesterinmengen in Lösungen halten (74). Konjugierte Gallensäuren sind wasserlöslich, jedoch ist die Fähigkeit, allein Cholesterin in Lösung zu halten, gering (132). Die Phospholipidausscheidung der Leber ist weitgehend abhängig von der Gallensäurensekretion (8, 131, 132). Die Löslichkeitsverhältnisse für Cholesterin sind alleinig durch das Verhältnis von Gallensäuren und Phospholipiden zu Cholesterin bestimmt (2, 93, 154). Die maximale Cholesterinlöslichkeit ist bei einem Verhältnis Gallensäuren zu Phospholipiden = 2 erreicht. 60 Mol Gallensäuren + 30 Mol Phospholipide können 10 Mol Cholesterin in Lösung halten. Sinkt der Quotient Gallensäuren zu Phospholipiden unter 0,7, so ist Cholesterin praktisch unlöslich (2). Untersuchungen der Lebergalle von Steinträgern haben ergeben, daß das Verhältnis von Gallensäuren + Phospholipiden zu Cholesterin in den cholesterinunlöslichen Bereich verschoben ist (2, 4, 93, 132, 154). Der Gallensäurepool und die Phospholipidausscheidung sind erniedrigt (2, 4, 138, 172), die Relationen der einzelnen Gallensäuren untereinander sind zu ungunsten der primären Gallensäuren ver-

schoben, anscheinend aufgrund einer verkürzten Halbwertszeit bei normaler Syntheserate (138). Die absolute Cholesterinausscheidung ist zusätzlich zu den verschlechterten Lösungsbedingungen noch erhöht (2, 167). Äußere Zufuhr von Chenodesoxycholsäure vermag die Lithogenität der Lebergalle zu korrigieren. Gaben von 0,5 - 2,5 g Chenodesoxycholsäure pro Tag verschieben die Relationen der Gallenbestandteile in die Micellarzone. Der Gallensäurepool sowie die Phospholipidsekretion nehmen zu, die Cholesterinausscheidung der Leber sinkt. Die enterohepatische Zirkulationsfrequenz der Gallensäuren ist herabgesetzt (1, 12, 13, 134). Mit Hilfe von Chenodesoxycholsäure ist es sogar möglich, Cholesterin aus reinen Cholesterinsteinen wieder in Lösung zu bringen, was bis zur vollständigen Auflösung der Steine führen kann (14, 42, 166).

Cholsäure zeigt keinen Effekt auf die Lipidkonzentration der Galle (1).

Dehydrocholsäure, eine unter physiologischen Bedingungen nicht vorkommende Tri-keto-Gallensäure, hat eine im Vergleich zu physiologischen Gallensäuren stärkere choleretische Wirkung. In vitro besitzt sie keine micellarbildenden Eigenschaften. Nach neueren Untersuchungen an Hund und Mensch werden mehr als 80 % der zugeführten Dehydrocholsäure rasch als partiell oder vollständig reduzierte Derivate in die Galle ausgeschieden. Etwa 70 % erscheinen als dihydroxy-mono-keto-Gallensäure, 20 % als mono-hydroxy-di-keto-Gallensäure und 10 % als tri-hydroxy-Gallensäure (Cholsäure) (39, 40, 156). Den hydroxy-keto-Metaboliten wird eine hydrocholeretische Wirkung zugeschrieben. Die Ausscheidung von Phospholipiden und Cholesterin wird nicht be-

einflußt. Sind die hydroxy-keto-Metabolite in vitro schlechtere Lösungsvermittler für Lecithin, als Cholsäure, so scheinen Cholsäure und Metabolite in einem bestimmten Verhältnis die Lösungseigenschaften von Cholsäure allein zu erreichen.

Da bisher keine Kenntnisse über die bakterielle Transformation, die intestinale Resorption und den hepatozellulären Metabolismus der Metabolite vorliegen, kann über die wirkliche biliäre Gallensäurezusammensetzung bei kontinuierlicher Dehydrocholsäure-Applikation sowie deren Nutzen oder Schaden noch keine Aussage gemacht werden.

4.11 Gefahren der Gallensäuren

Neben dem gewünschten antilithogenen Effekt von Gallensäuren ist mit einer Reihe von Nebenwirkungen zu rechnen. Gallensäuren haben hämolytische und inflammatorische Eigenschaften (90). Sie führen über eine Schleimhautreizung des Dickdarms sowie eine vermehrte Wassersekretion zu Durchfällen (cho-logene Diarrhoe). Möglicherweise spielen sie in der Ätiologie des Dickdarmkrebses eine Rolle (140). Alleinige Infusion von Tauroolithocholsäure führt im Tierversuch zu einer intrahepatischen Cholestase (84). Rhesusaffen, die täglich über 6 Monate mit 40 - 120 mg Chenodesoxycholsäure/kg gefüttert wurden, zeigten einen Anstieg der alkalischen Phosphatase sowie der Transaminasen im Serum. Die Leberhistologie zeigte Gallengangshyperplasien und Rundzellinfiltrationen der portalen Felder (12). Fanden einige Autoren bei einer Dosierung von 0,5 - 1,5 g CDCS bis auf eine geringe Serumgallensäureerhöhung keine weiteren Veränderungen im Serum oder in der Leberhistologie (12, 134), so beobachteten andere

auch unter diesen geringen Dosen Transaminasenanstiege (GOT bis 35 U/l, GPT bis 70 U/l) (157). Die Enzymanstiege zeigten eine eindeutige Dosisabhängigkeit. Bei den behandelten Patienten kam es neben einer Erhöhung der Serumkonzentration von CDGS auch zu einem signifikanten Anstieg der bekanntlich lebertoxischen Lithocholsäure (157). Inwieweit die Patienten, die mit einem Enzymanstieg reagieren, eine Vorschädigung der Leber haben, ist bisher nicht geklärt. Dehydrocholsäure hemmt im Tier sowie im Menschen die Bilirubinausscheidung (18, 34). Im Tierversuch kommt es zu einem Anstieg des Serumbilirubins (34). Auch die Bromthaleinexkretion der Leber wird durch Dehydrocholsäure eingeschränkt (18, 34). Die Ursache dürfte in einer Konkurrenz um den intrazellulären Transport liegen (18).

Der Einsatz von Gallensäuren zur Choleresemodifikation scheint für bestimmte Indikationsbereiche sinnvoll. Er sollte jedoch gerade wegen der heute noch ungenügenden Kenntnisse aller Wirkungen nur an Zentren mit gezielten Forschungsvorhaben erfolgen. Vor leichtfertigen oder verbreiteten Gallensäuregaben ist zu warnen.

5. Zusammenfassung

Eine Vielzahl von Medikamenten mit pflanzlichen und/oder synthetischen "Choleretika" werden für verschiedenartige Indikationsbereiche angeboten. Ihre Wirksamkeit ist beim Menschen häufig nicht gut belegt. Ziel dieser Untersuchung war es, 5 zufällig nach dem Arzneimittelverzeichnis ausgewählte Präparate (Cholagogum, Chologen 1, Chol-Arbuz, Chol-Kugletten, Oragallin) hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Galleproduktion und -zusammensetzung zu überprüfen.

Krankengut und Methodik

Die Untersuchungen wurden an Patienten durchgeführt, bei denen nach einer Gallenwegsrevision ein T-Drain in den Ductus choledochus eingelegt wurde. Die Galle wurde nüchtern in 30-Minuten-Portionen gesammelt (3 x 30 Minuten vor und 6 x 30 Minuten nach Gabe der zu testenden Präparate). Der enterohepatische Kreislauf war vor und während der Untersuchung offen. Choleretika wurden oral in der 2 - 5fachen der empfohlenen Dosierung verabreicht. Bei der Hälfte der Untersuchungen wurden 3 Sammelperioden nach Gabe eines standardisierten Reizes (Dehydrocholat, 2 g/h i.v.; Tau-rocholat, 1 g intraduodenal; Sekretin 2 I.E./kg x h i.v.) angeschlossen. Außer dem Gallenvolumen wurden folgende Gallenbestandteile bestimmt: Gallensäuren, Cholesterin, Bilirubin, Bicarbonat, Ca^{++} , Na^+ , K^+ .

Ergebnisse

Keine der Meßgrößen wurde durch Gabe der untersuchten Choleretika sicher beeinflusst. Hingegen

konnte nach jedem standardisierten Sekretionsreiz ein deutlicher Anstieg des Gallenflusses sowie die zu erwartende Änderung der übrigen Meßgrößen beobachtet werden.

Schlußfolgerung

Eine im Vergleich zu physiologischen Reizen nennenswerte Wirkung auf die Cholerease ist bei den 5 untersuchten Präparaten, die teilweise in ihrer Zusammensetzung weiteren "Choleretika" sehr ähneln, nicht nachweisbar. Sinn und Gefahren einer therapeutischen Cholereasebeeinflussung werden diskutiert.

6. Literaturverzeichnis

1. Adler, R., W. Duane, L. Bennion, S. Grundy:
Effects of bile acid feeding on biliary cholesterol secretion.
Gastroenterol. 64 (1973), A-6/689
2. Affolter, H., M. Piller, A. Gubler:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von gereinigtem Sekretin und Cholezystokinin-Pankreozymin sowie von Decholin auf die Gallensekretion.
Gastroenterologia 101 (1964), 247 - 58
3. Almond, H. R., Z. R. Vlahcevic, C. C. Bell, D. H. Gregory, L. Swell:
Bile acid pools, kinetics and biliary lipid composition before and after cholecystectomy.
New Engl. J. Med. 289 (1973), 1213 - 16
4. Arianoff, A. A.:
Etude de la composition de la bile humaine normale et pathologique.
Acta gastroent. belg. 30 (1967), 469 - 504
5. Arianoff, A. A., J. Heremans:
Les proteines dans la bile humaine normale et pathologique, étude quantitative.
Acta gastroent. belg. 30 (1967), 387 - 406
6. Armirand, W. H., D. M. Small:
The physicochemical basis of cholesterolstone formation in man.
J. Clin. Invest. 47 (1968), 1043 - 52
7. Aronsen, K. F., G. Nylander, E. G. Ohlsson:
Liver blood flow studies during and after various periods of total biliary obstruction in the dog.
Acta Chir. Scand. 135 (1969), 55 - 59
8. Balint, J. A., D. A. Beeler, E. C. Kyriakides, D. H. Treble:
The effect of bile salts upon lecitin synthesis.
J. Lab. Clin. Med. 77 (1971), 122 - 33
9. Baumann, J. C., K. Heintze, H.-W. Muth:
Klinisch-experimentelle Untersuchungen der Gallen-, Pankreas- und Magensaftsekretion unter den phytochologagogen Wirkstoffen einer Carduus marianus-Chelidonium-Curcuma-Suspension.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21 (1971), 98 - 101

10. Bayliss, W. M., E. H. Starling:
The mechanism of pancreatic secretion.
J. Physiol., Lond. 28 (1902), 325
11. Beck, K., J. Bierwisch:
Vergleichende Untersuchungen einiger neuerer
choleretisch wirkender Substanzen an der Ratte.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 20 (1970), 693 - 99
12. Bell, G. D., H. Y. I. Mok, M. Thwe, G. M. Murphy,
K. Henry, R. H. Dowling:
Liver structure and function in cholelithiasis:
effect of chenodeoxycholic acid.
Gut 15 (1974), 165 - 72
13. Bell, G. D., Z. R. Vlahcevic, L. Swell:
Alterations in the lipids of human hepatic bile
after the oral administration of bile salts.
Surg. Gynecol. Obstet. 132 (1971), 36 - 42
14. Bell, G. D., B. Whitney, R. H. Dowling:
Gallstone dissolution in man using chenodeoxy-
cholic acid.
Lancet 2 (1972), 1213 - 16
15. Berthelot, P., S. Erlinger, D. Dhumeaux, A.-M.
Preaux:
Mechanism of phenobarbital-induced hyperchole-
resis in the rat.
Am. J. Physiol. 219 (1970), 809 - 13
16. Bézanger-Beauquesne, L., N. Trupin, N. Guilbert,
R. Guislain:
Action choleretique de quelques flavonoides.
C. R. Soc. Biol. (Paris) 158 (1964), 2095 - 100
17. Birnbaum, D., S. Feldman:
Effect of hypothalamic stimulation on bile se-
cretion.
J. Lab. Clin. Med. 60 (1962), 914 - 22
18. Bloomer, J. R., J. L. Boyer, G. Klatskin:
Inhibition of bilirubin excretion in man during
dehydrocholate choleresis.
Gastroenterol. 65 (1973), 929 - 35
19. Bode, Ch., H. Goebell, W. Kehl:
Effect of cholecystokinin-pancreozymin on bile
salt secretion into the duodenal juice in patients
with liver cirrhosis.
Klin. Wschr. 49 (1971), 881 - 3
20. Bode, Ch., D. Löber, H. Goebell, K. Körner, W.
Dölle:
Einfluß von Sekretin und Pankreozymin auf die Gal-
lensekretion bei Patienten mit und ohne Zeichen
einer Cholestase.
Acta Hepato-Gastroenterol. 19 (1972), 440 - 50

21. Bode, Ch., G. Strohmeier:
Cholereses und Choleretika bei Erkrankungen der
Leber und der Gallenwege.
Leber - Magen - Darm 4 (1974), 65 - 71
22. Bode, Ch., O. Zelder, H. Goebell, H.-O. Neu-
berger:
Choleresis induced by secretin: distinctly in-
creased response in cirrhotics.
Scand. J. Gastroent. 7 (1972), 697 - 99
23. Bode, Ch., O. Zelder, H.-O. Neuberger:
Effect of taurocholate, dehydrocholate and se-
cretin on biliary output of alkaline phosphatase and GOT.
Helv. Med. Acta 37 (1973), 143 - 151
24. Borgström, B.:
Studies of intestinal digestion and absorption
in the human.
J. Clin. Invest. 36 (1957), 1521 - 24
25. Bornmann, G.:
Zum Einfluß einiger psychotroper Substanzen auf
Magen- und Gallenfluß.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) (1961), 86 - 90
26. Bouchier, J. A.:
Postmortem study of the frequency of gallstones
in patients with cirrhosis of the liver.
Gut 10 (1969), 705 - 10
27. Bouchier, I. A. D.:
The vagus, the bile and gallstones.
Gut 11 (1970) 799 - 803
28. Boyer, J. L., G. Klatskin:
Canalicular bile flow and bile secretory pres-
sure.
Gastroenterol. 59 (1970), 853 - 59
29. Brauer, R. W., G. F. Leong, R. J. Holloway:
Effect of perfusion pressure and temperature on
bile flow and bile secretion pressure.
Am. J. Physiol. 177 (1954), 103 - 12
30. Brauer, R. W.:
Mechanisms of bile secretion.
J. A. M. A. 169 (1959), 1462 - 66
31. Brauer, R. W.:
Hepatic blood supply and the secretion of bile.
The biliary system, Ed. by W. Taylor, Oxford
(1965), 41 - 65

32. Bucher, H., H. Stirnemann, J. Tauber, R. Preisig:
Postoperative Cholerese bei Patienten mit extra-
hepatischem Verschlussikterus.
Schweiz. Med. Wschr. 98 (1968), 1896 - 901
33. Campbell, C. B., R. H. Dowling:
The effect of diet on bile volume and total bile
salt secretion in rhesus monkeys.
Gut 11 (1970), 979
34. Cantarow, A., C. W. Wirts, W. J. Snape, L. L. Mil-
ler:
Effect of certain choleretic agents on excretion
of pigment and bromsulfalein in bile.
Am. J. Physiol. 154 (1948), 506 - 12
35. Carey, J. B., G. Williams:
Maximum primary bile salt synthesis rates in man.
Annual Meeting of the American Gastroenterologi-
cal Association 1969 Abstract.
36. Clodi, P. H., H. Schnack:
Zur Temperaturabhängigkeit des Galleflusses in
der isoliert perfundierten Rattenleber.
Wien. Klin. Wschr. 79 (1967), 613 - 15
37. Cole, G. J., A. M. Connell:
Gastric acid and bile.
Gut 9 (1968), 638 - 40
38. Cook, D. L., C. A. Lawler, L. D. Calvin, D. M.
Green:
Mechanisms of bile formation.
Am. J. Physiol. 171 (1952), 62 - 74
39. Dallacker, F., M. Pauling-Walther, M. Lipp:
Über gallewirksame Substanzen (1).
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 12 (1962), 652 - 63
40. Dallacker, F., M. Pauling-Walther, M. Lipp:
Über gallewirksame Substanzen (2).
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 12 (1962), 857 - 64
41. Danielsson, H.:
Diurnal variations and effect of biliary obstruc-
tion on cholesterol and bile acid formation.
Helv. Med. Acta 37 (1973), 121 - 27
42. Danzinger, R. G., A. F. Hoffman, L. J. Schoen-
field, J. L. Thistle:
Dissolution of cholesterol gallstones by cheno-
deoxycholic acid.
New Engl. J. Med. 286 (1972), 1 - 8

43. Debray, Ch., J.-P. Hardouin:
État actuel de la médication cholagogue et cholérétique dans les affections biliaires.
La Revue du Praticien 12 (1962), 596 - 99
44. Dierel, H. L.:
Oragallin purum, ein neues Cholereticum.
Wien. Med. Wschr. 115 (1965), 613 - 15
45. Dierel, H. L.
Die Wirkung von Oragallin bei Verdauungsinsuffizienz.
Wien. Med. Wschr. 117 (1967), 698 - 701
46. Döcker, O.:
Untersuchungen über die choleretische und cholokinetische Wirkung von Felogen.
Dtsch. Med. Wschr. 84 (1959), 1633 - 35
47. Donovan, A. J., M. A. Child, A. S. Masto:
The effect of hepatic venous obstruction on the rate of flow of bile.
Surg. Gynecol. Obstet. 134 (1972), 89 - 93
48. Dykes, M. H. M., S. G. Walzer:
Preoperative and postoperative hepatic dysfunction.
Surg. Gynecol. Obstet. 124 (1967), 747 - 51
49. Engelhorn, R.:
Die choleretische Wirkung von 1-phenyl-1-hydroxy-n-pentan.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 10 (1960), 255 - 60
50. Erb, W.:
Pathophysiologische Grundlagen der Gallensteinauflösung.
Leber - Magen - Darm 4 (1974), 72 - 4
51. Erlinger, S., D. Dhumeaux, J. P. Benhamou:
Effect on bile formation of inhibitors of sodium transport.
Nature 223 (1969), 1276 - 77
52. Erlinger, S.:
La sécrétion de la bile.
Presse Med. 79 (1971), 681 - 84
53. Erlinger, S., M. Dumont:
Influence of theophylline on canalicular bile production in the dog.
Gut 12 (1971), 756
54. Erlinger, S., C. Sicot, J. P. Benhamou:
"Exposés de physiologie et de physiopathologie hépatique."
Presse Med. 79 (1971), 681 - 84

55. Erlinger, S.:
The mechanisms of choleresis.
Helv. Med. Acta 37 (1973), 153 - 60
56. Fletcher, D. M., C. G. Clark:
Changes in canine bile-flow and composition after
vagotomy.
Brit. J. Surg. 56 (1969), 103 - 6
57. Forsgren, E.:
24-Stunden-Variationen der Gallensekretion.
Scand. Arch. Physiol. 59 (1939), 217 - 25
58. Geist, R. E., S. J. Rayford:
The effect of atropine on bile secretion in dogs.
Surg. 69 (1971), 563 - 68
59. Geist, R. E., S. J. Rayford:
Effect of selective and truncal vagotomy on insulin-stimulated bile secretion in dogs.
Gastroenterol. 60 (1971), 566 - 71
60. Gerner, G.:
Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung
eines neuen Choleretikums G 183-Asta (Felogen).
MMW 101 (1959), 2211 - 13
61. Giraldi, P. N., A. Fojanesi, W. Logemann, G. F.
Tosolini, E. Dradi, M. Bergamaschi:
Synthesis and structure studies on benzofuran and
coumaran derivatives with choleretic activity.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 20 (1970), 676 - 81
62. Gnan, F.:
Oragallin purum^R, seine Verträglichkeit und therapeutische Beurteilung bei Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege.
Der prakt. Arzt 18 (1964), 808 - 16
63. Gottfries, A., S. Nilsson, B. Samuelson, T. Schersten:
Phospholipids in human hepatic bile, gall bladder
bile and plasma in cases with acute cholecystitis.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 21 (1968), 168 - 76
64. Grammel, A.:
Über die choleretische Wirkung, Toxizität und lokal
reizende Wirkung von L. C. (Champhancarbonsäure) im
Vergleich mit Decholin und Synthobilin.
Diss. Giessen (1955)
65. Grossmann, M. J., H. D. Janowitz, H. Ralston,
K. S. Kim:
The effect of secretin on bile formation in man.
Gastroenterol. 12 (1949), 133 - 36

66. Guldhammer, E. H., K. Kjeldsen:
Bile flow, pH, electrolytes and bilirubin in hepatic bile following choledochotomy.
Acta Chir. Scand. 133 (1967), 483 - 90
67. Hammond, J. B., R. Wang:
Choleretic effect of iron bile salts: a reevaluation.
Gastroenterol. 38 (1960), 622 - 29
68. Hardison, W. G.:
Metabolism of sodium dehydrocholate by the rat liver: its effect on micelle formation in bile.
J. Lab. Clin. Med. 77 (1971), 811 - 20
69. Hegewald, G., G. Bärenwald, K.-U. Möritz, A. Grisk:
Ultrastrukturelle Veränderungen der Rattenleber unter dem Einfluß von einigen Choleretika.
Acta Hepato-Splen. 15 (1968), 382 - 89
70. Hill, M. J., B. S. Drasar:
Degradation of bile salts by human intestinal bacteria.
Gut 9 (1968), 22 - 27
71. Hitzenberger, G.:
Experimentelle Cholerese und Serum-Bilirubin.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 10 (1960), 100 - 4
72. Hitzenberger, G.:
Die choleretische Wirksamkeit des (3-Chlor-pyridazinyl-6-thio-Essigsäure-diäthylamide) (= Oragallin) beim Menschen.
Arzneim. Forsch. 14 (1964), 279 - 81
73. Hodes, M. E.:
Carbon dioxide content (Titrimetric).
Aus: *Standard Methods of Clinical Chemistry*, Vol. 1
Miriam Reiner, Academic Press Inc. New York 1943
74. Hofmann, A. F., D. M. Small:
Detergent properties of bile salts: Correlation with physiological function.
Ann. Rev. Med. 18 (1967), 333 - 76
75. Hofrichter, G., H. Haupel, H. D. Liehn, E. Ludwig:
Zur Pharmakologie von 3-Butoxy-1-phenoxy-propanol-(2), einer neuen Substanz mit cholereitscher Wirkung.
Arzneim. Forsch. 24 (1974), 111 - 8
76. Hoppe-Seyler, F.:
Über die Schicksale der Galle im Darmkanal.
Virchow Arch. Path. Anat. (1863), 519

77. Hopton, D. S.:
The influence of the vagus nerves on the biliary system.
Brit. J. Surg. 60 (1973), 216 - 18
78. Horak, W., G. Grabner, G. Paumgartner:
Effect of indozyanin green on bile flow and bile salt excretion. A model to study cholestasis.
Gut 12 (1971), 756 - 7
79. Hunt, T.:
Cholagogues and choleretics.
The Practitioner 206 (1971), 51 - 55
80. Hurlock, B., P. Talalay:
Enzymatic estimation of steroids in human urine.
Endocrinology 62 (1958), 201
81. Inberg, M. V., J. Ahonen, T. M. Scheinin:
Effects of pyloroplasty and vagotomy on the canine gallbladder bile salts.
Acta Chir. Scand. 137 (1971), 445 - 49
82. Iwata, T., K. Yamasaki:
Enzymatic determination and thinlayer chromatography of bile acids in blood.
J. Biochem. 56 (1964), 424
83. Jacker, H. J.:
Zur Frage der Verwendung von Fel Tauri in Cholagoga.
Pharmazie 25 (1970), 616
84. Javitt, N. B., S. Emerman:
Effect of sodium tauroolithocholate on bile flow and bile acid secretion.
J. Clin. Invest. 47 (1968), 1002 - 14
85. Jendrassik, L., P. Grof:
Vereinfachte photometrische Methoden zur Bestimmung des Blutbilirubins.
Biochem. Zschr. 81 (1938), 297
86. Jones, R. S., M. I. Grossman:
Dose-response relationships of the choleretic effect of histamine.
Am. J. Physiol. 216 (1969), 335 - 9
87. Jones, R. S., M. I. Grossman:
Choleretic effects of secretion and histamine in the dog.
Am. J. Physiol. 217 (1969), 532 - 5
88. Jones, R. S., M. I. Grossman:
Choleretic effects of cholecystokinin, gastrin II and caerulein in the dog.
Am. J. Physiol. 219 (1970), 1014 - 18

89. Jones, R. S., R. E. Geist, A. D. Hall:
The choleretic effects of glucagon and secretion
in the dog.
Gastroenterol. 60 (1971), 64 - 8
90. Jonson, G., L. Sundman:
Phospholipid concentration and output in bile at
elevated liver secretion pressure.
Acta Chir. Scand. 316 (1963), 1 - 10 (Reprint)
91. Jores, A.:
Untersuchungen über die rhythmische Tätigkeit der
menschlichen Leber.
Z. Klin. Med. 129 (1936), 62 - 9
92. Jorpes, J. E., V. Mutt, G. Jonson, L. Thulin,
L. Sundman:
The biliary system. Ed. by W. Taylor, Philadelphia 1965.
93. Juniper, K.:
Physicochemical characteristics of bile and their
relation to gallstone formation.
Am. J. Med. 39 (1965), 98 - 107
94. Kalhammer, E.:
Beitrag zur Pathogenese und Therapie funktioneller
Pankreaserkrankungen.
Der Landarzt 44 (1968), 1681 - 85
95. Kalk, H., R. Branisteanu:
Untersuchungen über die Wirkung einiger Pharmaka
auf den Gallenfluß.
Naunyn Schmiedebergs Arch. exp. path. Pharmacol. 166
(1932), 555 - 69
96. Kehl, W.:
Einfluß von Sekretin und Pankreozymin auf die Gal-
lensäureausscheidung bei Gesunden und Patienten mit
Erkrankungen der Leber oder Gallenwege.
Diss. Marburg 1971.
97. Keller, T.:
Zur Wirkung eines neuen Choleretikums.
Med. Welt 1 (1961), 340 - 43
98. Kloimstein, E., R. Schönbeck, H. Stormann:
Struktur und choleretische Wirksamkeit von Pyrida-
zin-Derivaten.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 14 (1964), 261 - 65
99. Kohlstaedt, E.:
Choleretika, Cholekinetika und Cholagoga.
Die Pharmazie 2 (1947), 529 - 36

100. Konturek, S. J., A. Dabrowski, B. Adamczyk,
J. Kulpa:
The effect of secretin, gastrin-pentapeptide and
histamine on gastric acid and hepatic bile secre-
tion in man.
Am. J. Dig. Dis. 14 (1969), 900 - 7
101. Koss, F. W., G. Beisenherz, R. Engelhorn, Ul Chuchra:
Die Ausscheidung von Gallensäuren in die Galle und
ihre Beeinflussung durch Choleretika.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 12 (1962), 1026 - 30
102. Kuroda, T., K. Okuda:
Bile acids in hepatic bile in liver disease.
Acta Hepato-Gastroenterol. 21 (1974) 120 - 26
103. Koster, H., A. Shapiro, H. Lerner:
On the rate of secretion of bile.
Am. J. Physiol. 115 (1936), 23 - 26
104. Leibbrandt, F.:
Werden durch Chologen die bakteriziden Eigenschaf-
ten der Galle verändert?
Zschr. f. Immunitätsforschung 76 (1932), Heft 3/4
105. Liedberg, G., M. Habali:
The effect of vagotomy on flow resistance at the
choledochoduodenal junction.
Acta Chir. Scand. 136 (1970), 208 - 12
106. Linden, Willem van der, A. Norman:
Composition of human hepatic bile.
Acta Chir. Scand. 133 (1967), 307 - 13
107. Lindstedt, S.:
The turnover of cholic acid in man.
Acta Physiol. Scand. 40 (1957), 1
108. Löber, D.:
Die Beeinflussung der Galleproduktion und -zusam-
mensetzung durch Sekretin und Pankreozymin bei Pa-
tienten mit und ohne Zeichen einer Cholestase.
Diss. Marburg (1970)
109. Lordick, H.:
Klinisch experimentelle Untersuchungen über eine
neue choleretisch wirksame Substanz.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 10 (1960) 261 - 63
110. Luft, H.:
Die Beschwerden nach der Choledochotomie und ihre
Behandlung mit Chologen.
Diss. Giessen (1933)

111. McLeod, G. M.:
Bile salt concentrations in chronic liver disease.
Gut 11 (1970), 979 - 80
112. Maiwald, H., G. Hengstmann:
Objektivierung einer gebesserten Cholerese.
Therapiewoche 36 (1969), 1661 - 64
113. Maki, T.:
Pathogenesis of calcium bilirubinate gallstone:
role of E. coli, glucuronidase and coagulation by
inorganic ions, polyelectrolytes and agitation.
Ann. Surg. 164 (1966), 90 - 100
114. Markoff, N.:
Cholangiohepatitis.
Therapiewoche 10 (1960), 464 - 66
115. Marth, W.:
Metoclopramid bei Gallenwegsdyskinesien.
Med. Klin. 61 (1966), 2002 - 6
116. Marth, W.:
Klinische Prüfung von Mendiaxon zur Steigerung der
Gallenpassage.
Med. Welt 8 (1969), 430 - 5
117. Mestrovic, N.:
Über die choleretische Wirksamkeit von Azintamid
bei cholezystektomierten Patienten.
Med. Welt 19 (1968), 1155 - 58
118. Miettinen, T. A.:
Bile acid excretion and formation in liver cirrhosis.
Helv. Med. Acta 37 (1973), 113 - 19
119. Miller, M. C.:
Cholelithiasis developing after vagotomy.
The canadian Med. Ass. Journal 98 (1968), 350 - 34
120. Möritz, K. U., A. Grisk:
Beeinflussung von Fermenten der Glykolyse und des
Trikarbonsäure-Zyklus in der Rattenleber durch Cho-
leretika.
Acta biol. med. germ. 24 (1970), 517 - 27
121. Möritz, K. U., A. Grisk:
Biochemische Untersuchungen zum Einfluß verschiede-
ner Choleretika auf einige unspezifische Fermente
sowie auf Enzyme des Aminosäure-Stoffwechsels der
Rattenleber.
Acta biol. med. germ. 24 (1970), 579 - 91

122. Mörsdorf, K., G. Wolf:
Untersuchungen zur Wirkungspotenz einiger Choleretika
Dtsch. Med. J. 17 (1966), 303 - 6
123. Mollowitz, G.:
Beobachtungen der Gallesekretion des Menschen.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 291 (1959), 359 - 98
124. Mosbach, E. H., G. Salen:
Bile acid biosynthesis.
Dig. Dis. 19 (1974), 920 - 29
125. Nahrwold, D. L., M. I. Grossman:
Secretion of bile in response to food with and without bile in the intestine.
Gastroenterol. 53 (1967), 11 - 17
126. Nahrwold, D. L., M. I. Grossman:
Effect of cholecystectomy on bile flow and composition in response to food.
Am. J. Surg. 119 (1970), 30 - 4
127. Neubauer, E.:
Über die cholagoge Wirkung der Dehydrocholsäure beim Menschen.
Klin. Wschr. 3 (1924), 883
128. Neuberger, H. O.:
Untersuchungen zur Cholereese bei Patienten mit und ohne Erkrankung der Leber oder Gallenwege.
Diss. Marburg (1973).
129. Neugebauer, W.:
Oragallin - ein neues Choleretikum.
Hippokrates 36 (1965), 35 - 38
130. Nieschulz, O., P. Schmiersahl:
Über choleretische Wirkstoffe aus Artemisia abrotanum
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 18 (1968), 1330 - 6
131. Nilsson, S., T. Schersten:
Importance of bile acids for phospholipid secretion into human hepatic bile.
Gastroenterol. 57 (1969), 525 - 32
132. Nilsson, S., T. Schersten:
Synthesis of phospholipids and triglycerides in human liver slices.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 24 (1969), 237 - 49
133. Norman, A., R. Grubb:
Hydrolysis of conjugated bile acids by Clostridia and Enterococci, bile acids and steroids.
Acta Path. Microbiol. Scand. 36 (1955), 537 - 47

134. Northfield, T. C., N. F. La Russo, A. F. Hofmann,
J. L. Thistle:
Effect of chenodeoxycholic acid treatment in gall-
stone subjects.
Gut 16 (1975), 12 - 17
135. Palma, R. G. de, S. Levey, P. H. Hartmann,
C. A. Hubay:
Bile acids and serum cholesterol following T-tube
drainage.
Arch. Surg. 94 (1974), 271 - 76
136. Pichlmayr, I., W. Stich, R. Pichlmayr:
Die bilirubinostatische Form des postoperativen
Ikterus.
Med. Klin. 62 (1967), 1858 - 60
137. Pirtkien, R., E. Surke, G. Seybold:
Vergleichende Untersuchungen über die choleretische
Wirkung verschiedener Arzneimittel bei der Ratte.
Med. Welt 1 (1960), 1417 - 22
138. Pomare, E. W., K. W. Heaton:
Bile salt metabolism in patients with gallstone
in functioning gallbladder.
Gut 14 (1973), 885 - 90
139. Preisig, R., H. L. Cooper, H. O. Wheeler:
The relationship between taurocholate secretion rate
and bile production in the unanesthetized dog during
cholinergic blockade and during secretin administration.
J. Clin. Invest. 41 (1962), 1152 - 62
140. Reddy, B. S., E. L. Wynder:
Diet, bile acids and colon cancer.
Gastroenterol. 66 (1974), 163 - 65
141. Redinger, R. N., A. H. Hermann, D. M. Small:
Primate biliary physiology. X. Effects of diet and
fasting on biliary lipid secretion and relative com-
position and bile salt metabolism in the rhesus monkey.
Gastroenterol. 64 (1973), 610 - 21
142. Ritter, U.:
Klinische Objektivierung choleretischer Effekte.
Dtsch. Med. J. 12 (1959), 396 - 99
143. Ritter, U.:
Grenzen und Möglichkeiten der klinischen Testung der
Choleretika.
Ärzt. Wschr. 14 (1959), 288 - 91

144. Ritter, U.:
Funktion und Funktionsstörungen der extrahepatischen Gallenwege.
Klin. Wschr. 39 (1961), 821 - 27
145. Ross, H., A. Saubermann, W. Silen:
The effect of gastric antral stimulation upon the secretion of hepatic bile.
Proceedings of the Society for exp. biol. and med. 130 (1969), 278 - 283
146. Rot, A.:
Über die klinischen Erfahrungen mit Oragallin^R bei Krankheiten des Gallensystems bzw. der Leber.
Wien. Klin. Wschr. 76 (1964), 666 - 68
147. Rundle, F. F., M. H. Cass, B. Robson:
Bile drainage after choledochostomy in man, with some observations on biliary fistula.
Surg. 32 (1955), 903 - 10
148. Sarles, H., N. Planche, J. Badetti:
Action des graisses sur la sécrétion hépatique de bile et la physiologie des voies biliaires.
Annales de la nutrition et de l'alimentation (Paris) 13 (1959), A 659 - 77
149. Schattenfroh, C., W. Dau, E. Seeger, H. Seeger:
Der "postoperative Ikterus".
Bruns' Beitr. Klin. Chir. 216 (1968), 289 - 301
150. Schembra, F. W.:
Ein Beitrag zum Gallensteinabgang.
Ärztl. Wschr. 8 (1953), 1032 - 5
151. Schiff, M.:
Gallenbildung abhängig von der Aufsaugung der Gallenstoffe.
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 3 (1870), 598
152. Schöndube, W.:
Über Beschwerden nach Gallenwegsoperationen.
Internist 1 (1960), 158 - 63
153. Sladki, E., E. Zak, A. Eichelkraut:
Ein standardisiertes Pflanzenpräparat zur Behandlung chronischer Erkrankungen des Verdauungstraktes.
Med. Wschr. 22 (1968), 421 - 24
154. Small, D. M.:
The formation of gallstones.
Advances Intern. Med. 16 (1970), 243 - 64

155. Soloway, R. D., K. M. Powell, J. R. Senior, F. P. Brooks:
Interrelationship of bile salts, phospholipids and cholesterol in bile during manipulation of the enterohepatic circulation in the conscious dog. *Gastroenterol.* 64 (1973), 1156 - 62
156. Soloway, R. D., A. F. Hofmann, P. J. Thomas, L. J. Schoenfield, P. D. Klein:
Triketocholanic (dehydrocholic) acid, hepatic metabolism and effect on bile flow and biliary lipid secretion in man. *J. Clin. Invest.* 52 (1973), 715 - 24
157. Stiehl, A., M. Regula, B. Kommerell:
Transaminasenerhöhungen nach Chenodesoxycholsäure-Behandlung: Abhängigkeit von Chenodesoxycholsäure-Dosis und Chenodesoxycholsäure-Konzentration im Serum.
81. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden 1975.
158. Stormann, H.:
Choleretische und andere pharmakologische Eigenschaften des (3-Chlor-pyridazinyl-(6)-thio-)essigsäurediäthylamids.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 14 (1964), 266 - 270
159. Stransky, E.:
Über die Wirkung von Salzen auf die Gallensekretion.
Biochem. Z. 143 (1923), 438 - 56
160. Stransky, E.:
Weitere Untersuchungen über die Pharmakologie der Gallensekretion.
Biochem. Z. 155 (1925), 256 - 98
161. Stirnemann, H., H. Bucher, R. Preisig:
Gallenbildung bei Patienten mit Gallengangsverschuß. *Langenbecks Arch. Chir.* 325 (1970), 1152 - 59
162. Strasberg, S. M., B. C. Dorn, R. N. Redinger, D. M. Small, R. H. Egdahl:
Effects of alteration of biliary pressure on bile composition - a method for study primate biliary physiology.
Gastroenterol. 61 (1971), 357 - 62
163. Sum, P. T., H. Ross, R. S. K. Chung, L. Tremis, W. Silen:
Studies on the regulation of hepatic bile flow. *Am. J. Surg.* 120 (1970), 160 - 5

164. Tanturi, C. A., A. C. Ivy:
A study of the effect of vascular changes in the liver and the excitation of its nerve supply on the formation of bile.
Am. J. Physiol. 121 (1938), 61 - 74
165. Tanturi, C. A., A. C. Ivy:
On the existence of secretory nerves in the vagi and the reflex excitation and inhibition of bile secretion.
Am. J. Physiol. 121 (1938), 270 - 83
166. Thistle, J. L., A. F. Hofmann:
Efficacy and specificity of chenodeoxycholic acid therapy for dissolving gallstones.
New Engl. J. Med. 289 (1973), 655 - 59
167. Trotman, B. W., J. D. Ostrow, R. D. Soloway:
Pigment vs cholesterol cholelithiasis: comparison of stone and bile composition.
Am. J. Dig. Dis. 19 (1974), 585 - 89
168. Thureborn, E.:
Human hepatic bile.
Acta Chir. Scand. (1962) Suppl. 303
169. Thurnberg, L., A. G. Grahame:
Bile salt secretion in cirrhosis of the liver.
Gut 11 (1970), 126 - 33
170. Vanlerenberghe, J., R. Guislain, M. Delabre:
Sécrétion biliaire dans un tube vertical.
R. M. F. 46 (1971), 26 - 32
171. Vlahcevic, Z. R., I. Buhac, C. C. Bell, L. Swell:
Abnormal metabolism of secondary bile acids in patients with cirrhosis.
Gut 11 (1970), 420 - 22
172. Vlahcevic, Z. R., C. Cooper Bell, L. Swell:
Significance of the liver in the production of lithogenic bile in man.
Gastroenterol. 59 (1970), 62 - 9
173. Waitman, A. M., W. P. Dyck, H. D. Janowitz:
Effect of secretin and acetazolamide on the volume and electrolyte composition of hepatic bile in man.
Gastroenterol. 56 (1969), 286 - 94
174. Watson, D.:
A simple method for determination of serum cholesterol
Clin. Chim. Acta 5 (1960), 637

175. Wheeler, H. O., O. L. Ramos:
Determinants of the flow and composition of bile
in the unanesthetized dog during constant infusions
of taurocholate.
J. Clin. Invest. 39 (1960), 161 - 70
176. Wheeler, H. O.:
Determinants of the flow and composition of bile.
Gastroenterol. 40 (1961), 584 - 86
177. Wheeler, H. O.:
The flow and ionic composition of bile.
Arch. Int. Med. 108 (1961), 156 - 62
178. Wheeler, H. O.:
Secretion of bile acids by the liver and their role
in the formation of hepatic bile.
Arch. Intern. Med. 130 (1972), 533 - 42
179. Wolf, H.:
Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die
Gallesekretion in Verbindung mit Choleretika.
Wien. Med. Wschr. 113 (1963), 634 - 38
180. Zaterka, S., M. I. Grossman:
The effect of gastrin and histamine on secretion of
bile.
Gastroenterol. 50 (1966), 500 - 5
181. Wolpers, C.:
Morphologie der Gallensteine.
Leber - Magen - Darm 4 (1974), 43 - 57

7. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren

in Marburg die Herren Professoren und Dozenten

Berendes, Bommer, Buchholz, Dittrich, Doelle,
Engelhardt, Exner, Ganz, Golenhofen, Graul,
Hamelmann, Hardewig, Heinecker, Hensel, Heuser,
Hildebrandt, Hort, Karlson, Koecke, Koranzky,
Jacob, Linneweh, Mahr, Mann, Martini, Nöth,
Nulsch, Petri, Pots, Rodeck, Rohen, Schleyer,
Schmid, Schmitz-Moormann, Schwaiger, Seidel,
Siegert, Spiegelberg, Straub, Strohmeyer, Stuke,
Vogt, Voss, Walcher;

in London

Copeman, Emerson, Fleming, Gavey, Loughridge,
Milne, Samman, Thurston.

8. Lebenslauf

Name: Graf zu Eulenburg
Vorname: Friedrich
Geburtsdatum: 24.08.1946
Geburtsort: Bielefeld

1953 - 58 Besuch der Volksschule in Bielefeld
21.10.1966 Abitur am Ratsgymnasium in Bielefeld
SS 1967 Studium der Physik in Hamburg
WS 1967/68 Studium der Medizin in Marburg
18.03.1970 Physikum in Marburg
SS 1971 Studium an der Westminster Medical
School in London
WS 1971/72 Fortsetzung des Medizinstudiums in Marburg
10.08.1973 Ärztliche Prüfung in Marburg
1.10.1973 - Medizinalassistentenzeit an der Medizin.
14.11.1974 Klinik in Marburg und im Kreiskrankenhaus
Ziegenhain
15.11.1974 Wissenschaftlicher Assistent der Medizin.
Klinik in Marburg

